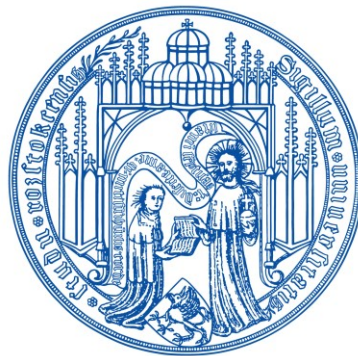


Aus der  
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock  
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Gerber)

# **Einfluss von adjuvanten Therapien auf das Überleben der älteren Mammakarzinom- Patientin ( $\geq 75$ Jahre)**

**Inauguraldissertation**  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock



vorgelegt von

**Johannes Bonacker**  
**geboren am 09. August 1986**  
**in Mölln**

Rostock 2014

---

**Dekan:** Prof. Dr. med. univ. E.C. Reisinger

**1. Gutachter:** Prof. Dr. med. habil. T. Reimer,  
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock

**2. Gutachter:** Prof. Dr.-Ing. habil. G. Kundt,  
Institut für Medizinische Informatik und Biometrie Rostock

**3. Gutachter:** Prof. Dr. med. A. Rody,  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

**Einreichung:** 04. November 2014

**Verteidigung:** 20. Mai 2015

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Epidemiologie	6
1.2 Pathogenese, Ätiologie und Risikofaktoren	8
1.2.1 Alter	8
1.2.2 Ernährung und Adipositas	8
1.2.3 Lebensstil	9
1.2.4 Umweltfaktoren	10
1.2.5 Genetische Prädisposition	11
1.3 Diagnostik	12
1.3.1 Klinische Untersuchung	12
1.3.2 Bildgebende Diagnostik und Biopsie	12
1.3.3 Gendiagnostik	13
1.3.4 Histopathologie und prognostische Parameter	13
1.3.5 Klassifikation nach St. Gallen	14
1.4 Geriatisches Assessment	15
1.5 Therapie	17
1.5.1 Chirurgische Versorgung	17
1.5.2 Strahlentherapie	18
1.5.3 Systemische Therapie	18
1.5.3.1 Endokrine Therapie	19
1.5.3.2 Chemotherapie	20
1.5.3.3 Zielgerichtete Therapie	21
1.6 Zielsetzung	21
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1 Datenmaterial und Einschlusskriterien	22
2.2 Methoden	23
2.2.1 Datenordnung und Variablen	23
2.2.2 Leitlinienfestlegung	24
2.2.3 Deskriptive Statistik und Überlebensanalyse	27

---

<b>3. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
3.1 Deskriptive Statistik	30
3.2 Nebenerkrankungen	35
3.3 Kaplan-Meier Überlebensanalyse	36
3.3.1 Rezidivfreies Überleben	36
3.3.2 Gesamtüberleben	43
3.3.3 Krankheitsspezifisches Überleben	49
3.4 Cox-Regressionsanalyse	55
3.4.1 Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben	55
3.4.2 Cox-Regression für das Gesamtüberleben	56
3.4.3 Cox-Regression für das krankheitsspezifische Überleben	57
3.5 Zusammenfassung	58
<b>4. Diskussion</b>	<b>59</b>
4.1 Operation	60
4.2 Strahlentherapie	61
4.3 Endokrine Therapie	64
4.4 Chemotherapie	67
4.5 Systemische Therapie	69
4.6 Antikörpertherapie	71
4.7 Aktuelle Entwicklungen und Empfehlungen	72
4.8 Fehlerbetrachtung	73
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>74</b>
<b>6. Thesen</b>	<b>75</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>84</b>
8.1 Abbildungsverzeichnis	84
8.2 Tabellenverzeichnis	85
8.3 Publikationen der Arbeit	86
8.4 Eidesstattliche Erklärung	87
8.5 Danksagung	88

---

## Abkürzungsverzeichnis

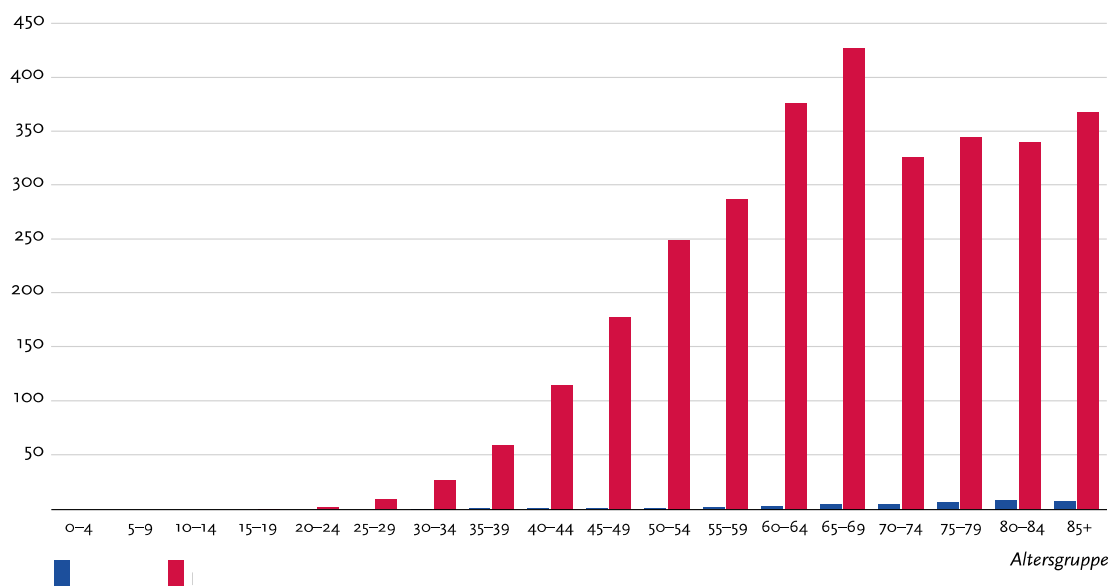
AGO	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie
AI	Aromatase-Inhibitor
BCSS	Breast cancer specific survival, krankheitsspezifisches Überleben
BEO	Brusterhaltende Operation
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA-1/2	Breast cancer related gene 1 + 2
CAF	Cyclophosphamid, Doxorubicin, 5-Fluorouracil, Chemotherapieschema
CAFT	CAF plus Tamoxifen
CCI	Charlson Co-Morbidity Index
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
CHEK-2	Cell cycle checkpoint kinase gene 2
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
CT	Chemotherapie
DFS	Disease free survival, krankheitsfreies Überleben
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EGF	Epidermal growth factor, Epidermaler Wachstumsfaktor
ET	Endokrine Therapie
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz in-situ Hybridisierung
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, Chemotherapieschema
FNP	Feinnadelpunktion
GGI	Genomic Grade Index
Gy	Gray (Einheit)
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
HRT	Hormone-replacement therapy, Hormonersatztherapie
HT	Hormontherapie
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
OAS	Overall Survival, Gesamtüberleben
PET	Positronen Emissions Tomographie
PR	Progesteronrezeptor
RT	Radiotherapie
SERM	Selektiver Östrogenrezeptor Modulator
SLNE	Sentinel-Lymphonodektomie
SPECT	Single Photonen Emissionen Computertomographie
TNM	Klassifikation zur Einteilung von Tumoren
TP53	Tumorsuppressions Protein 53
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist in Deutschland und anderen Industrieländern der häufigste Tumor der Frau. Die Inzidenz hierzulande lag 2010 bei 70.340 Neuerkrankungen. Seit Einführung des Mammographie-Screenings zur Früherkennung ab 2005 sind die Zahlen gestiegen, seit 2009 aber leicht rückläufig. Für das Jahr 2014 liegt die Prognose mit 75.000 wieder etwas höher. Eine von acht Frauen (12,9%) erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Jede vierte Frau ist jünger als 55 Jahre. Das Mammakarzinom ist dennoch eine bösartige Neoplasie der älteren Frau. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren [1]. Abbildung 1 zeigt die altersabhängige Verteilung des Mammakarzinoms. Die Inzidenz steigt mit fortgeschrittenem Alter deutlich an. Aufgrund des demografischen Wandels und einer längeren Lebenserwartung durch eine bessere medizinische Versorgung wird die Anzahl der Brustkrebspatientinnen in den kommenden Jahren weiter steigen [2].

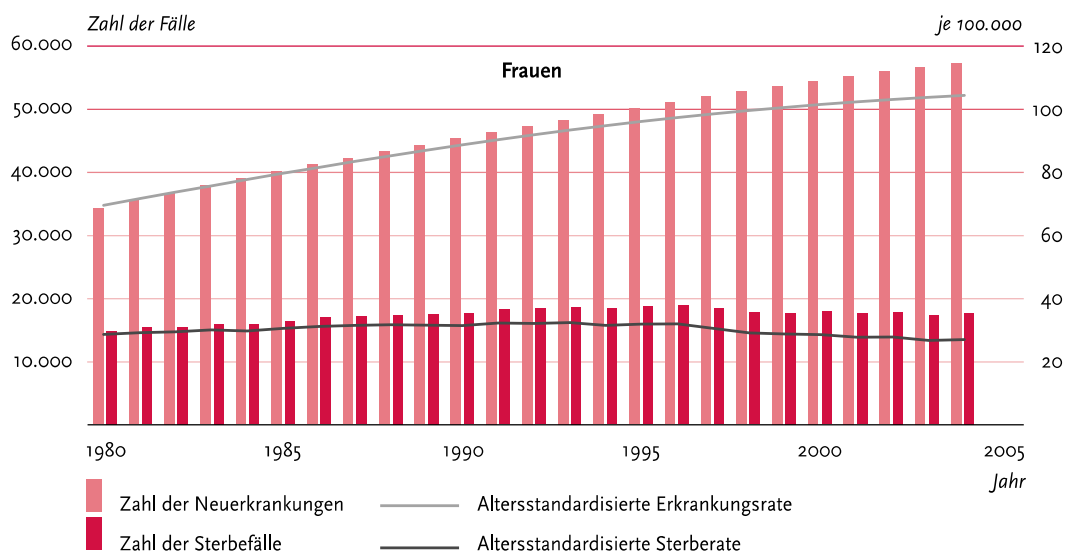


**Abb. 1:** Alters- und geschlechtsabhängige Verteilung des Mammakarzinoms pro 100.000 Einwohnern 2009- 2010 in Deutschland [1]

Europaweit ist das Mammakarzinom mit geschätzt 464.000 Fällen pro Jahr ebenfalls der häufigste Tumor der Frau. Es rangiert als Todesursache mit 131.000 verstorbenen Patienten auf dem dritten Rang hinter dem Bronchialkarzinom und dem kolorektalen Karzinom [3]. Weltweit gesehen ist fast ein Drittel aller Patienten, die an Brustkrebs erkrankt sind, älter als 65 Jahre. In Industrienationen liegt dieser Anteil sogar bei fast 40% [4].

Die rohe Inzidenzrate in Deutschland beträgt 168,9 Frauen je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert ist sie mit 119,6 Fällen etwas niedriger. Im Vergleich zu 2009 sind die Zahlen leicht regredient [1].

Die Anzahl der absoluten Sterbefälle ist seit 1990 mit etwa 18.000 Fällen pro Jahr nahezu konstant geblieben. 2010 verstarben 17.466 Frauen am Mammakarzinom. Die 5-Jahres-Prävalenzrate lag 2004 noch bei 235.800 Fällen und wurde für 2010 auf 249.600 geschätzt. Tatsächlich lag diese 2010 bei 307.800; also deutlich höher als erwartet. In Abbildung 2 wird die Entwicklung der Neuerkrankungs- und Sterberaten zwischen 1980 und 2004 dargestellt. Die Inzidenzrate ist seit 1980 altersunabhängig um fast 50% gestiegen. Ab 1990 wurde der Zuwachs fast ausschließlich in der Gruppe der 45- bis 69-Jährigen gesehen. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen des Robert-Koch-Instituts, die für diese Altersgruppe das größte Erkrankungsrisiko sehen [1, 5].



**Abb. 2:** Jährliche Neuerkrankungs- und Sterberate sowie altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate zwischen 1980 bis 2004 für Deutschland [5]

Trotz Zunahme der Neuerkrankungen ist die Mortalität im Laufe der Jahre durch den medizinischen und technischen Fortschritt gesunken. Dies zeigt sich in der relativen 5-Jahres-Überlebensrate. Diese betrug 2009/2010 etwa 87%, während sie vor 10 Jahren noch bei 81% lag [5].

Das Erkrankungsrisiko für die nächsten 10 Jahre nimmt mit steigendem Alter zu. Am höchsten ist es für eine 65-Jährige mit 3,7%, für 75-Jährige ist es minimal geringer (3,1%). Das Mortalitätsrisiko ist für ältere Patienten am höchsten (1,2% vs. 0,3% für 45-Jährige).

Diese Entwicklungen lassen insgesamt darauf schließen, dass in Zukunft ein größerer Anteil an geriatrischen Patienten zu behandeln sein wird. Durch eine steigende Lebenserwartung, sowie einen besseren Gesundheitszustand sind die Überlebensraten größer denn je. Dies sollte auch bei der adjuvanten Therapie älterer Brustkrebspatientinnen berücksichtigt werden [6-8].

## 1.2 Pathogenese, Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist multifaktoriell. Neben physiologischen Veränderungen in der Brust sind es vor allem exogene Faktoren, die das Risiko für Brustkrebs erhöhen. Auch endogene Faktoren wie Genmutationen sind für die Entstehung von hoher Relevanz. Die Anzahl der Risikofaktoren schwankt mit dem Alter. Während die genetische Belastung abnimmt, ist ein fortgeschrittenes Alter selbst ein Risikofaktor für Brustkrebs. Andere Faktoren können im Laufe des Lebens beeinflusst werden und variieren interindividuell. Im Folgenden werden wichtige Risikofaktoren aufgeführt.

### 1.2.1 Alter

Mit dem Alter nimmt die Inzidenz des Mammakarzinoms deutlich zu. In der Literatur wird das Alter daher häufig als eigenständiger Risikofaktor aufgeführt. Gleichzeitig treten bei sehr alten Patienten vermehrt Nebenerkrankungen auf, sodass häufig ein reduzierter Gesundheits- und Allgemeinstatus besteht. All diese Punkte sollten auch später in der Entscheidung über die Therapieoptionen bedacht werden [9, 10].

### 1.2.2 Ernährung und Adipositas

Die Ernährung und Übergewicht haben einen signifikanten Einfluss auf das Risiko für Brustkrebs. Während bei jüngeren, übergewichtigen Patientinnen kein erhöhtes Risiko besteht, ist es für postmenopausale Frauen signifikant erhöht [11]. Erklärt werden kann dies mit unterschiedlichen Östrogenhormonspiegeln. Bei prämenopausalen, adipösen Frauen führt die extraovarielle Östrogenproduktion zu einem negativen Feedback-Mechanismus auf die Ovarien. Es wird weniger Östrogen ausgeschüttet. Postmenopausal reduziert sich die Östrogenbildung durch die ovarielle Funktionsabnahme, sodass die Hormonspiegel proportional zum Übergewicht erhöht sind [12, 13]. Im Fettgewebe werden männliche Sexualhormone (z.B. Androstendion) zeitgleich zu Östrogenen umgewandelt, die zusätzlich das Risiko für ein Mammakarzinom steigern [14].



Berücksichtigt werden sollte, dass Übergewicht selten ein isolierter Risikofaktor ist, sondern meistens aus einem Missverhältnis aus falscher Ernährung, Bewegungsmangel und weiteren Indikatoren resultiert. So konnte durch Favero et al. nachgewiesen werden, dass bestimmte Lebensmittel sowohl mit Fettleibigkeit als auch mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert sind [15].

Ursache von Adipositas ist oft eine erhöhte Kalorien- und Fettzufuhr. Die Wirkung von Fetten auf den Östrogenspiegel wurde in mehreren Studien untersucht. Es konnte ein vermindertes Risiko für Frauen, die weniger Fett zu sich nahmen, festgestellt werden [16]. Für die Aufnahme von Kohlenhydraten, Phytoöstrogenen oder Mikrobestandteilen, wie Spurenelementen, konnte bisher kein Zusammenhang mit einer erhöhten Brustkrebsinzidenz bzw. mit einer protektiven Wirkung nachgewiesen werden [17, 18]. Die Nahrungszubereitung scheint bedeutungsvoller zu sein. Es ist bekannt, dass polyzyklische, aromatische Kohlenwasserstoffe kanzerogen wirken [19]. Darüber hinaus konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die Zubereitung von Fleisch durch langes Braten zu einem signifikant höheren Erkrankungsrisiko führen kann [11, 20].

Der Einfluss der Ernährung auf die Entstehung des Mammakarzinoms ist noch nicht endgültig geklärt. Gesichert ist der Zusammenhang zwischen erhöhtem Brustkrebsrisiko und Adipositas im Alter.

### **1.2.3 Lebensstil**

Der Lebensstil kann einen großen Einfluss auf das individuelle Brustkrebsrisiko haben. Im Laufe der Zeit haben sich die Lebensgewohnheiten verändert - nicht nur zum Positiven. Davon betroffen sind besonders die Industrienationen. Die Einfuhr von Genussmitteln und Veränderungen der Nahrungsgewohnheiten führten zu einem höheren Risiko für Brustkrebs [4, 18]. Besonders der Nikotin- und Alkoholgebrauch zeigen eine Assoziation. Alkohol wird im Körper zu Kanzerogenen umgewandelt. Im Tiermodell konnte zudem gezeigt werden, dass Alkohol die Serum-Östrogenkonzentration erhöht [21]. Der Einfluss auf den Organismus scheint noch nicht abschließend geklärt. In der Studie von Kinney et al. wurde nur ein geringer Zusammenhang zwischen Alkohol und Brustkrebs gesehen, während Ferraroni et al. ein signifikant höheres Risiko besonders für prämenopausale Patienten sahen [22, 23].

Ähnlich wie für Alkohol, verhält es sich mit dem Nikotinkonsum. In der Literatur finden sich gegensätzliche Ergebnisse zum Einfluss von Rauchen auf das Brustkrebsrisiko. Während in manchen Studien ein erhöhtes Risiko für Raucherinnen gezeigt werden konnte [24, 25],

fanden andere Autoren sogar einen protektiven Effekt [18]. Ein höheres Risiko wurde für postmenopausale Patienten gesehen [26].

Stress und körperliche Aktivität sind ebenfalls Teil des Lebensstils. Während Stress keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hat, konnte für körperliche Aktivität ein partieller Zusammenhang gezeigt werden [27]. So wurde unter jungen Collegestudentinnen, die sportlich aktiv waren, nach einem mittleren Follow-up von 15 Jahren eine signifikante Reduktion des Brustkrebsrisikos gegenüber inaktiven Studentinnen gesehen. Dieser Vorteil bestand bis in die Menopause fort [28]. In einer anderen Studie wurden postmenopausale, sportlich aktive Frauen untersucht. Dabei zeigte sich nur eine minimale Verbesserung des Brustkrebsrisikos durch Aktivität in der Menopause, die ausschließlich auf schlanke Patienten begrenzt war. Aktive Übergewichtige oder inaktive Frauen hatten keinen Vorteil [29, 30]. Dies lässt vermuten, dass körperliche Inaktivität kein isolierter Risikofaktor für Brustkrebs ist, sondern mit anderen Faktoren einhergeht [18].

Hormonale Kontrazeptiva sind ohne nachweislichen Einfluss auf das Mammakarzinomrisiko, unabhängig vom Beginn und der Dauer der Einnahme [31]. Ausgenommen davon sind Frauen mit einer Hormonersatztherapie (HRT) nach der Postmenopause. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die langfristige HRT (>5 Jahre) mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs einhergeht. Auch für eine kurzzeitige HRT über drei bis fünf Jahre konnte ein vermehrtes Auftreten von Brustkrebs verzeichnet werden [32-34].

#### **1.2.4 Umweltfaktoren**

Umwelteinflüsse sind bedingt beeinflussbare Risikofaktoren für Brustkrebs, während beispielsweise der Lebensstil und die Ernährung einen variablen Einfluss haben können.

Zwischen radioaktiver Strahlung und einem vermehrten Auftreten von Brustkrebs besteht ein direkter Zusammenhang. Bei Überlebenden des Atombombenabwurfs über Japan wurden altersabhängig eine größere Zahl an Mammakarzinompatienten registriert. Dabei hatten jüngere Überlebende ein größeres Risiko als ältere Frauen [35, 36].

Eine geringere Inzidenz und auch bessere Überlebensraten wurden bei hellhäutigen Frauen gesehen, die gegenüber der Sonne viel exponiert waren [37]. Elektromagnetische Strahlung als exogene Noxe ist für das Mammakarzinom bedeutungslos. In der Analyse von Giftstoffen in Gasen, Chemikalien und Dämpfen, bei denen ein Einfluss auf die Entstehung auf Brustkrebs angenommen wurde, konnte für exponierte Frauen kein erhöhtes Risiko gesehen werden [18]. Es lässt sich insgesamt schlussfolgern, dass das individuelle Risiko mehr durch die Ernährung und den Lebensstil als durch Umweltfaktoren beeinflusst wird.

### 1.2.5. Genetische Prädisposition

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung des Mammakarzinoms ist die genetische Prädisposition. Obwohl die Mehrheit der Mammakarzinome (90%) sporadisch auftritt, gibt es einen kleinen Teil (5-10%), der hereditär ist [38]. In epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass in Familien mit Brustkrebs ein doppelt so hohes Risiko für erstgradig verwandte Frauen gegenüber Frauen ohne familiäre Belastung besteht. Das Risiko ist abhängig von der Anzahl an erkrankten Verwandten und von deren Alter bei Diagnosestellung [39, 40]. Claus et al. zeigten, dass das Brustkrebsrisiko in prädisponierten Familien mit dem Alter allerdings sinkt [41].

Dem hereditären Brustkrebs konnten zwei Gene zugeordnet werden. Im Jahre 1994 wurde das BRCA-1 Gen auf dem Genort 17q21 entdeckt und 1995 das BRCA-2 Gen, das auf 13q12-13 lokalisiert ist [40, 42]. Bei jeweils einem vorhandenen mutierten Gen ist das Risiko im Laufe des Lebens Brustkrebs zu entwickeln zwischen 60% und 85% sowie für ein Ovarialkarzinom zwischen 15% und 40% erhöht [43]. Die beiden Gene unterscheiden sich hinsichtlich ihres Risikoprofils: BRCA-1 Mutationsgenträgerinnen haben ein höheres Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken als BRCA-2 Genträger, bei denen männliche Träger ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom haben. BRCA-2 Trägerinnen haben zudem ein gesteigertes Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Es bestehen dazu Assoziationen zu weiteren malignen Erkrankungen wie dem Kolon- oder Pankreaskarzinom [44-46]. Während das Mammakarzinomrisiko einer älteren Patientin mit BRCA-Mutation für das BRCA-1 Gen signifikant sinkt, konnte diese Entwicklung für das BRCA-2 Gen nicht gesehen werden [47]. Beide Gene sind für etwa 40% der hereditären Fälle verantwortlich. Ein weiteres Gen, dessen Mutation mit einem hohen Mammakarzinomrisiko einhergeht, ist das 2010 entdeckte RAD51C-Gen. Ebenso wie die BRCA-Gene ist es in der DNA-Korrektur als Tumorsuppressorgen relevant [46].

Andere Gene wie das CHEK-2 Gen oder TP53 sind für etwa 5% verantwortlich. Der Großteil der verantwortlichen Gene konnte noch nicht identifiziert werden [43].

### 1.3. Diagnostik

Die Brustkrebsdiagnostik beginnt mit der Selbstabtastung durch die Patientin und wird durch ärztliche Untersuchungen mit Sonographie, Mammographie und gegebenenfalls durch eine Kontrastmittel-Magnet-Resonanztomographie (KM-MRT) komplettiert.

#### 1.3.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasst die Inspektion und Palpation der Brust durch einen erfahrenen Arzt. Dabei werden inspektorisch zunächst alle Unregelmäßigkeiten erfasst. Anschließend wird die Brust quadrantenweise bimanuell palpiert. Indurationen, Rötungen oder andere auffällige Befunde sollten eine weitere Diagnostik nach sich ziehen. Neben der Untersuchung der Mammæ sollten stets die zugehörigen Lymphabflussgebiete abgetastet werden.

#### 1.3.2 Bildgebende Diagnostik und Biopsie

Zur weiteren Diagnostik nach der klinischen Untersuchung sollte eine Bildgebung erfolgen. Derzeit sind die Mammographie und die Sonographie die beiden wichtigsten komplementären Methoden zur radiologischen Darstellung des Brustdrüsengewebes. Während durch die Mammographie frühzeitig Mikrokalzifikationen dargestellt werden können, empfiehlt sich die Sonographie besonders bei dichtem Drüsengewebe [48].

Die Mammographie ist das einzige Verfahren zur Früherkennung, für das eine signifikante Reduktion der Mortalität nachgewiesen wurde. Die Reduktion schwankt zwischen 20% bis 45%. Den größten Benefit registrierte man in der Gruppe der 50- bis 70-Jährigen [48, 49]. Sie empfiehlt sich sowohl zur Abklärung von Tastbefunden und nicht palpablen Vorstadien, als auch zur Darstellung der gesamten Brust. Seit 2005 gibt es in Deutschland das Mammographie-Screening als Früherkennungsuntersuchung für 50- bis 69-Jährige. Auch für ältere Patientinnen über 75 Jahre ist das Screening sinnvoll [50, 51].

Ergänzend zur Mammographie wird die Sonographie vor allem bei dichtem Brustdrüsengewebe eingesetzt. Sie ist im Gegensatz zur Mammographie eine Untersuchung ohne Strahlenbelastung und ohne obligate Kontrastmittelgabe wie bei der Kernspintomographie. Die Sonographie ist als alleinige Früherkennungsuntersuchung nicht ausreichend, da sie stark geräte- und untersucherabhängig ist [38, 48]. In einer Studie von Berg et al. führte eine ergänzende Sonographie oder KM-MRT zur Mammographie zwar zur

Detektion von mehr Tumoren, gleichzeitig stieg aber auch die Rate der falsch-positiven Ergebnisse [52].

Die KM-MRT wird bei speziellen Fragestellungen, wie beispielsweise bei Zustand nach Prothesenimplantation oder bei Hochrisikopatienten, eingesetzt [53]. Weitere Verfahren sind die Dopplersonographie zur Darstellung von Gefäßen oder nuklearmedizinische Techniken wie PET oder SPECT.

Mit Hilfe von bildgebender Diagnostik (Sonographie oder Mammographie) können auffällige Areale perkutan biopsiert werden. Als Verfahren haben sich die Hochgeschwindigkeitsstanze, die Feinnadelpunktion (FNP) und die Vakuumbiopsie bewährt. Die FNP eignet sich zur Punktion zystischer Befunde, die thoraxnah oder zystisch sind. Das gewonnene Tumorgewebe oder Aspirat wird anschließend zur histologischen Begutachtung eingereicht.

### **1.3.3 Gendiagnostik**

Die genetische Analyse zur Ermittlung einer Prädisposition bei familiärer Belastung ist ein weiteres diagnostisches Mittel. Seit der Entdeckung der beiden BRCA-Gene in den 1990er Jahren ist es möglich diese mittels molekulargenetischer Methoden und Sequenzierung nachzuweisen. Mit einer Sensitivität von über 95% und der Möglichkeit auch Punktmutationen und kleinste Deletionen zu detektieren, kann dieses Verfahren bei entsprechender Indikation eingesetzt werden [38]. Allerdings ist die Gendiagnostik nicht als grundsätzliches Früherkennungsprogramm etabliert, da kaum eine Aussage zum individuellen Risiko im Einzelfall bei unbelasteter Familienanamnese getroffen werden kann und im Falle eines positiven Ergebnisses durchaus mit einer zusätzlichen psychischen Belastung der Patientin zu rechnen ist. Die Gendiagnostik ist ratsam, wenn eine familiäre Belastung besteht und die Indikationskriterien erfüllt sind [54].

### **1.3.4 Histopathologie und prognostische Parameter**

Durch die Histopathologie kann die Dignität und das Tumorgewebe näher bestimmt werden. Die invasiven Karzinome werden von den frühen in-situ Tumoren differenziert, die sich nochmals in einen duktalem und lobulären Subtyp einteilen lassen. Dabei sind etwa  $\frac{2}{3}$  der Fälle vom duktalem Typ, während weniger als 10% lobulären Ursprungs sind. Es gibt noch 20 weitere Karzinomtypen, die histopathologisch unterteilt werden können, aber deutlich seltener vorkommen [38].

Die Einteilung maligner Tumoren erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der UICC, klinisch und pathologisch. Die aktuelle 7. Auflage erschien 2010 in deutscher Sprache. Sie beinhaltet Informationen zur Tumorgroße (T), dem Lymphknotenstatus (N) und zur Fernmetastasierung (M). Das TNM-System ermöglicht die einheitliche Einteilung der Tumoren [55]. Neben der histologischen Bedeutung kann auch eine prognostische Aussage getroffen werden. Zusätzlich kann das Grading, also die Unterscheidbarkeit des Tumorgewebes vom nativen Brustdrüsengewebe, bestimmt werden. Es wird in drei Grade (G1: gut; G2: mäßig; G3: schlecht differenziert) eingeteilt. Weitere Parameter geben den Befall von Lymphbahnen (L) und Gefäßen (V) sowie den Resektionsrand (R) an.

Immunhistologisch kann die Hormonrezeptorsensitivität des Tumors getestet werden. Für eine mögliche adjuvante Hormontherapie (HT) wird das Ansprechen der Hormonrezeptoren (HR) für Östrogen (ER) und Progesteron (PR) untersucht [56]. Ein weiterer prognostisch wichtiger Faktor ist der HER2-Status. Dieser aus der Gruppe der epidermalen Wachstumsfaktoren (EGFs) stammende Rezeptor wird mittels Immunhistochemie oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen. Berger et al. zeigten, dass eine Amplifikation beziehungsweise eine Überexpression prognostisch ungünstig ist [57]. Ein positiver Nachweis ermöglicht die gezielte Antikörpertherapie mit Trastuzumab, das 2005 für die adjuvante Therapie zugelassen wurde [58].

Ki-67 ist ein Antigen und Marker, der mit der Proliferationsrate eines Tumors einhergeht. Es wird mit einem monoklonalen Antikörper immunhistologisch nachgewiesen. Es gehört zu einer Reihe von histopathologischen Parametern, für die eine Korrelation mit dem Tumorwachstum nachgewiesen wurde. Ein für das rezidivfreie Überleben prognostisch wichtiger Faktor scheint der „Genomic Grade Index“ (GGI) zu sein. Dieser ist aber noch in der weiteren Erforschung [59, 60].

Ein weiterer prädiktiver Faktor neben den bereits erwähnten ist die Bestimmung des hormonellen Menopausenstatus für eine endokrine Therapie und das Alter selbst.

### **1.3.5 Klassifikation nach St. Gallen**

Alle zwei Jahre trifft sich in St. Gallen/ Schweiz ein Konsensus-Panel, um unter anderem über die adjuvanten Therapiemöglichkeiten des Mammakarzinoms zu beraten.

Im Jahre 2007 wurde eine dreistufige Einteilung für Brustkrebspatientinnen zur Abschätzung des Rückfallrisikos entwickelt. Das Ziel ist eine optimale Therapie durch eine Risikoabschätzung bei gleichzeitiger Berücksichtigung prädiktiver Faktoren. Die Kombination mehrerer Parameter systematisiert die Risikogruppe. Tabelle 1 zeigt die

St.Gallen-Klassifikation samt Kriterien. Für die drei Gruppen wurden entsprechend spezifische Therapieempfehlungen erarbeitet [61, 62]. Diese werden weiter unten erläutert, da sie für die Auswertungszeitraum unserer Daten relevant sind.

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
<b>Anzahl befallener Lymphknoten</b>	Keine (N0)	1-3 (N1) <b>oder</b> keine (N0) und $\geq 1$ Kriterium	$> 4$ ( $\geq N2$ ) <b>oder</b> 1-3 (N1) <b>und</b>
<b>Tumorgroße</b>	$\leq 2$ cm (T1)	$> 2$ cm (T2-T4)	
<b>Differenzierung</b>	G1	G2 und G3	
<b>Tumorinvasion</b>	Keine Gefäßinvasion (L0/V0)	Gefäßinvasion (L1/V1)	
<b>HR-Status</b>	ER/PR positiv	ER/PR positiv	ER/PR negativ
<b>HER2-Status</b>	negativ	positiv	positiv
<b>Alter</b>	$\geq 35$ Jahre	$< 35$ Jahre	

**Tab. 1:** St. Gallen Klassifikation 2007 [61]; **Erklärung:** N0= nodalnegativ, pT= Tumorgroße, HR-Status= Hormonrezeptorstatus, V/L= vaskuläre und lymphatische Invasion, 0= neg., 1= pos.

## 1.4 Geriatrisches Assessment

Bei älteren Patienten empfiehlt es sich neben den klassischen Prognoseparametern auch eine geriatrische Beurteilung durchzuführen. Im Alter nimmt die Anzahl an Nebenerkrankungen zu und die physiologischen Reserven ab. Die Lebenserwartung und die Fähigkeiten, die Nebenwirkungen einer adjuvanten Brustkrebstherapie zu kompensieren, sind dadurch herabgesetzt.

Das Ziel der geriatrischen Beurteilung ist die Abschätzung der Risiken und des Nutzens einer Therapie bei älteren Krebspatienten. Letztendlich soll den behandelnden Ärzten eine möglichst genaue Informationsgrundlage gegeben werden, auf welcher über den Umfang einer Krebstherapie entschieden wird. Der Umfang der Behandlung kann zwischen einer kompletten Therapie mit Operation und adjuvanter Radiochemotherapie, Teilbehandlungen oder auch einer palliativen Therapie variieren [63].

Für die Evaluation der Risiken einer Therapie bei älteren onkologischen Patienten wurden unterschiedlichste Tests entwickelt, die spezifische Funktionen untersuchen. Häufig

untersuchte Parameter sind der allgemeine und funktionelle Status, der Ernährungsstatus, Komorbiditäten, soziale Einbindung und der psychologische Zustand [64]. Beispiele dazu sind der Karnofsky-Index zur Bestimmung der körperlichen Funktion oder der Mini-Mental-Status-Test zur Beurteilung kognitiver Fähigkeiten. Zwei oft verwendete Tests zur geriatrischen Beurteilung sollen hier exemplarisch aufgeführt werden.

Das Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) ist ein gängiger Test, um Risiken, die bei älteren Patienten oft übersehen werden, aufzudecken. Durch das CGA konnte eine Verbesserung der Funktion und Verringerung der Hospitalisierungsrate bei älteren Patienten erzielt werden [65, 66]. Ziel des CGA ist dabei die richtige Auswahl an diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zur Wiederherstellung oder Erhaltung des Gesundheitsstatus zu ermöglichen, aber auch eine Aussage zum Outcome für die Patienten zu machen. Albrand et al. empfehlen das CGA bei jedem geriatrischen Krebspatienten, um einen möglichst individuellen Behandlungsplan entwerfen zu können [63].

Ein anderes, weit verbreitetes Instrument zur prognostischen Abschätzung ist der Charlson Co-Morbidity Index (CCI). Dieser bewährte und 1987 durch Charlson et al. entworfene Test bezieht neben dem Alter, vor allem Nebenerkrankungen ein. Entsprechend der Kategorien werden 1 bis 6 Punkte vergeben [67]. In einer dänischen Studie, die ältere Brustkrebspatientinnen  $\geq 65$  Jahre untersuchte, konnte ein direkter Zusammenhang zwischen dem CCI und dem Gesamtüberleben (OAS) gezeigt werden. Patienten mit höheren Punktwerten, entsprechend mit mehr Nebenerkrankungen, hatten ein schlechteres Outcome und ein höheres Risiko an Brustkrebs oder auch an anderen Erkrankungen zu versterben. Eine weitere Studie bestätigt dieses Ergebnis [68, 69].

Während die ursprüngliche Idee des geriatrischen Assessments eine prognostische Abschätzung einer, anhand der Tests abgeleiteten, individuellen Therapie war, konnte zunehmend eine Verbesserung der Mortalitäts- und Morbiditätsrate erzielt werden [10, 51]. Dieses verdeutlicht die Relevanz. Um einen größtmöglichen Benefit von der gesamten adjuvanten Behandlung zu haben, sollten ältere Patienten hinsichtlich ihrer Kapazitäten und Möglichkeiten, die Therapie durchzuführen und Komplikationen kompensieren zu können, bereits bei der Erstvorstellung anhand solcher Tests eingeschätzt werden.



## 1.5 Therapie

Das Spektrum der Brustkrebstherapie besteht aus der operativen Behandlung, der radiologischen Bestrahlung und der systemischen Therapie, bestehend aus HT und CT und gegebenenfalls einer gezielten Antikörpertherapie. Aus diesen Modalitäten wurden unterschiedliche Behandlungsschemata entwickelt. Bei der Behandlung älterer Frauen werden insgesamt weniger Therapien angeboten. Die Gründe dafür sind zahlreich [70]. Im folgenden werden die Modalitäten vorgestellt.

### 1.5.1 Chirurgische Versorgung

Die operative Versorgung erfolgt entweder brusterhaltend oder durch eine Mastektomie. Beide haben das Ziel, eine lokoregionäre Kontrolle über den Tumor zu erhalten. Die brusterhaltende Therapie (BET) beinhaltet die Exzision des Tumors, eine Entnahme der axillären Lymphknoten, sowie eine postoperative Bestrahlung. Die Ablatio der Brust stellt das Alternativverfahren zur BET dar. Sie sollte durchgeführt werden, wenn eine brusterhaltende Operation (BEO) nicht möglich ist, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder wenn die Patientin eine Mastektomie wünscht. Eine grundsätzliche Bestrahlung nach Mastektomie ist nicht zwingend erforderlich, sollte aber bei Hochrisikopatienten in Erwägung gezogen werden [71]. Für die Entfernung der Lymphknoten stehen die axilläre Lymphonodektomie und die wesentlich weniger invasive Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) zur Verfügung, bei der die Lymphknoten mittels eines Tracers markiert werden, die sich als erstes im Lymphabstromgebiet der Mamma befinden. Die SLNE hat sich in den letzten Jahren bei Patienten mit klinisch unauffälligem Axillabefund etabliert und die Axilladisektion als Standardmethode relativiert [72].

Bei älteren Patienten hat sich die BEO als Verfahren der Wahl bewährt [73]. Im Vergleich zur Mastektomie ist die Operation schonender und das Ergebnis kosmetisch ansprechender, was eine wichtige Rolle für die psychosoziale Verarbeitung spielt. Zudem besteht seit längerem eine Gleichwertigkeit beider Verfahren [38, 74]. Insgesamt werden ältere Patientinnen seltener operiert als jüngere Patienten mit Brustkrebs. Das Alter selbst sollte aber keine Kontraindikation darstellen, da bei einer Operation für eine gesunde ältere Frau kein erhöhtes Risiko verglichen mit einer jüngeren Patientin besteht [75].

### **1.5.2 Strahlentherapie (RT)**

Die RT zur Behandlung des Brustkrebs hat sich in den letzten Jahren mit neuen Techniken und Bestrahlungsstrategien weiterentwickelt. Sie ist als Teil einer interdisziplinären Behandlung nicht mehr wegzudenken und trägt wesentlich zum Erfolg der Therapie bei.

Primäres Ziel der RT ist die Reduktion der Tumormasse und die lokale Tumorkontrolle. Die alleinige Bestrahlung unter Verzicht auf eine operative Versorgung ist obsolet, da keine ausreichende Tumorkontrolle erreicht wird [76]. Es wird die zellschädigende und antiproliferative Wirkung der ionisierenden Strahlung ausgenutzt. Sekundäres Ziel ist die Verbesserung der Überlebensrate. Sowohl nach BEO als auch nach Mastektomie führt eine postoperative Bestrahlung zu einer Reduktion des Lokalrezidivrisikos und der Mortalität [77]. Die RT ist obligater Bestandteil der BET [4, 78]. Altersunabhängig konnte eine Verbesserung des krankheitsfreien und -spezifischen Überleben durch eine adjuvante RT der gesamten Brust gezeigt werden [79, 80]. Eine Boost-Bestrahlung führt zu einer zusätzlichen Reduktion der Lokalrezidivrate, ist aber bei älteren Patienten mit kleinen Tumoren und niedrigem Rückfallrisiko weniger effektiv [81].

Eine RT nach Mastektomie ist bei großen Tumoren (T3/4), positivem Nodalstatus ( $\geq pN2$ ) und bei Residualtumoren (R1/R2) indiziert. Es kann dadurch das Lokalrezidivrisiko gesenkt und bei Hochrisikopatienten das OAS verbessert werden [78]. Dieser Vorteil konnte auch für ältere Patienten ( $>70$  Jahre) nachgewiesen werden [82].

Akute Nebenwirkungen wie Erythem oder Ödeme treten bis zu drei Monate nach Bestrahlung auf und klingen meistens wieder ab. Schwere chronische und kardiotoxische Komplikationen sind aufgrund der Verbesserung und Planung der Bestrahlungstechnik selten geworden [38].

### **1.5.3 Systemische Therapie**

Die medikamentöse Behandlung des Mammakarzinoms setzt sich aus der Chemotherapie (CT), der endokrinen Therapie (HT) und der Antikörperbehandlung als zielgerichtete Therapie (“targeted therapy“) zusammen.

Bezogen auf die St. Gallen-Klassifikation von 2007 wurden für die Risikogruppen entsprechende Therapieempfehlungen erarbeitet. Tabelle 2 zeigt diese Leitlinien für die systemische Therapie.

Risikoklassifikation	HR-Status positiv	HR-Status unsicher	HR-Status negativ
<b>Niedriges Risiko</b>	HT	HT	Außerhalb Definition
<b>Mittleres Risiko</b>	HT allein CT → HT (CT+ HT)	CT → HT (CT + HT)	CT
<b>+HER2-Status positiv</b>	+ Trastuzumab	+ Trastuzumab	+ Trastuzumab
<b>Hohes Risiko</b>	CT → HT (CT + HT)	CT → HT (CT + HT)	CT
<b>+HER2-Status positiv</b>	+ Trastuzumab	+ Trastuzumab	+ Trastuzumab

**Tab. 2:** Therapieempfehlungen für die systemische Therapie adaptiert an die St. Gallen Klassifikation [61];  
**Erklärung:** CT= Chemotherapie; ET= endokrine Therapie; Trastuzumab= Antikörpertherapie

### 1.5.3.1 Endokrine Therapie (HT)

Die HT stellt einen wichtigen Bestandteil der adjuvanten Behandlung bei Brustkrebs dar. Besonders im Alter zeigt sich bei der Mehrheit der Patienten ein hormonsensitiver Tumor [83]. Die Bestimmung des HR-Status am histologischen Präparat des Tumors ist daher unerlässlich. Eine HT empfiehlt sich bei HR-positivem und unbekanntem Status. Für HR-negative Patienten konnte durch eine HT kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [70]. Bei der Therapie der postmenopausalen Patientin haben sich zwei Medikamentengruppen besonders etabliert. Zum einen Tamoxifen als Vertreter der selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) und die Aromatase-Inhibitoren (AI; Anastrozol, Letrozol). Während bei der Behandlung mit AI noch keine Langzeiteffekte vorliegen, ist die Tamoxifentherapie gut erforscht [4, 63].

Eine Behandlung mit einem dieser Medikamente führt zu einer deutlichen Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (DFS). In der ATAC-Studie konnte für Anastrozol sowohl ein deutlicher Vorteil beim DFS als auch eine geringere Nebenwirkungsrate gegenüber der Tamoxifen-Therapie nachgewiesen werden. Eine weitere Studie bestätigt dieses Ergebnis für Letrozol [84, 85]. Für Exemestan, einem steroidal AI, konnte ebenfalls ein Überlebensvorteil beim DFS und ein positiver, wenn auch geringer, Effekt auf das OAS gezeigt werden [86].

Die Auswahl des Medikamentes sollte sich bei älteren Patienten nach den Nebenerkrankungen und dem Nebenwirkungsprofil richten. Während unter AI Frakturen und Gelenkbeschwerden auftreten können, sind für Tamoxifen ein erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom, thromboembolische Ereignisse und zerebrovaskuläre Ischämien bekannt [38].

### 1.5.3.2 Chemotherapie (CT)

Der CT kommt als Teil der systemischen Therapie eine besondere Rolle zu. Die Indikation wird anhand des Risikoprofils festgelegt. Während bei HR-positiven Patientinnen mit mittlerem Risiko eine optionale CT zur obligaten HT durchgeführt werden kann, wird für alle HR-negativen Fälle eine CT angeraten. Allerdings scheint bei HR-sensitiven Tumoren die Behandlung weniger effektiv zu sein [10, 87]. Bei unklarem HR-Status sollte eine kombinierte chemoendokrine Therapie erfolgen.

Verbindliche Leitlinien für die Auswahl der Chemotherapeutika existieren nicht. Die Empfehlungen richten sich nach den klinischen Erfahrungen. Besonders anthracyclin- und taxanhaltige Chemotherapien haben sich bewährt. Für nodalpositive und HR-negative Patienten konnte eine Reduktion der Lokalrezidivrate durch eine anthracyclinhaltige CAF-Therapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin und 5-Fluorouracil) erzielt werden [88]. In derselben Patientengruppe war eine taxanhaltige Kombination einer CT mit 5-Fluorouracil überlegen [89]. Muss et al. empfehlen nicht von den Standard-Chemotherapien bei der Behandlung älterer Patientinnen abzuweichen. Sie wiesen eine Überlegenheit der Standardtherapie gegenüber einer alleinigen Capecitabin-Chemotherapie in einem Kollektiv  $\geq 65$  Jahre nach [90]. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass hochdosierte anthracyclinhaltige CT (CAF, FEC) oder Kombinationstherapien mit Taxanen und Anthracyclinen derzeit den Standard für eine systemische Therapie darstellen sollten [91, 92]. Unabhängig davon, welche Chemotherapeutika zum Einsatz kommen, sollte berücksichtigt werden, dass mit steigendem Alter die Effektivität der Therapie abnimmt, gleichzeitig die Toxizität und die Rate an Nebenwirkungen aber steigen. Interaktionen mit anderen Medikamenten und Komorbiditäten sind zu beachten. Das Monitoring der Patienten sollte intensiviert werden, um einerseits die Patientin nicht zusätzlich zu belasten, andererseits einem Therapieabbruch, der bei älteren Frauen häufiger vorkommen kann, vorzubeugen [93]. Ein neuerer Ansatz ist die Durchführung einer neoadjuvanten CT bei bereits weit fortgeschrittenen Tumoren (T3/4), die ohne Vorbehandlung inoperabel sind. Hier konnten ebenfalls gute Ergebnisse gezeigt werden [38].

### 1.5.3.3 Zielgerichtete Therapie

Die zielgerichtete Therapie (“targeted therapy“) ist darauf ausgerichtet, bestimmte Faktoren der Karzinogenese selektiv zu erkennen und auszuschalten. In der adjuvanten Therapie ist die Erhebung des HER2-Status neben der Bestimmung des HR-Status ein wichtiger Schritt, um ein zielgerichtetes Vorgehen zu ermöglichen. Dazu werden Oberflächenproteine oder DNA-Amplifikate im Tumorgewebe nachgewiesen, die zu einer HER2-Überexpression führen. Diese wird bei etwa 15-20% der Brusttumoren gesehen. Zugleich konnte eine erhöhte Aggressivität des Tumors bei positivem HER2-Status nachgewiesen werden [94]. Durch die Entwicklung der Antikörpertherapie mit Trastuzumab konnte die Progression dieser Tumoren gesenkt werden. Daher wird HER2-positiven Brustkrebspatientinnen die einjährige Trastuzumabtherapie nach abgeschlossener CT empfohlen [95]. Eine Verbesserung des DFS und OAS konnte für diese Therapie nachgewiesen werden [38, 58].

Neuere Ansätze mit Antikörpern werden bereits eingesetzt oder sind noch in der klinischen Erprobung. Diese richten sich gegen eine intrazelluläre Tyrosin-Kinase bei HER2-positiven Brustkrebs (Lapatinib) oder haben einen gänzlich anderen Ansatzpunkt, wie beispielsweise den VEGF-Rezeptor (Bevacizumab) [96]. Der Einsatz dieser Medikamente sollte zusammen mit einer CT erfolgen und ist bisher auf das metastasierte Mammakarzinom beschränkt. Weitere Möglichkeiten werden noch untersucht und entwickelt [38].

## 1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss einer optimalen adjuvanten Therapie auf das Überleben von älteren Patientinnen über 74 Jahre mit Mammakarzinom herauszufinden. Es sollen prognostisch relevante Faktoren herausgestellt werden. Dieses Patientenkollektiv ist häufig in klinischen Studien unterrepräsentiert, sodass eine ausreichende Informationsgrundlage für die Entscheidung und Planung der adjuvanten Therapie fehlt. Dadurch erhalten ältere Patientinnen seltener eine optimale Behandlung, was zu einer verkürzten Überlebenszeit führen kann. Es soll eine Empfehlung für die adjuvante Behandlung von älteren Brustkrebspatientinnen erarbeitet werden. Dazu wird eine Überlebensanalyse der einzelnen Therapiemodalitäten unter Berücksichtigung der Leitlinienadhärenz durchgeführt.

---

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Datenmaterial und Einschlusskriterien

Diese unizentrische, retrospektive Kohortenstudie befasst sich explizit mit älteren Brustkrebspatientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose mindestens 75 Lebensjahre oder älter waren. Alle Fälle wurden im Zeitraum von 2000 bis 2009 an der Universitätsfrauenklinik Rostock diagnostiziert. Weitere Einschlusskriterien sind das erstmalige Auftreten eines Tumors und der Ausschluss von Fernmetastasen (M0). Jüngere Frauen, Patientinnen mit Sekundärtumoren oder Metastasen (M1) wurden ausgeschlossen.

Das Datenmaterial für die Analyse entstammt dem Krebsregister Rostock. Das klinische Krebsregister für die Region Rostock erfasst Daten zu allen ICD-10-kodierten Tumoren und soll die Umsetzung der leitliniengerechten Behandlung in verschiedenen medizinischen Bereichen fördern [97]. Die Krebsregisterdateien enthalten Angaben zum Tumor-Stadium (TNM, Histologie, Grading), zur Behandlung, zu Nebenerkrankungen und zur Todesursache. Der Schwerpunkt liegt auf dem Herausstellen von prognostisch wichtigen Einflussfaktoren auf das Überleben. Mit Hilfe von IBM SPSS® Statistics, Version 16, wurden die Daten statistisch bearbeitet. Die Dissertation wurde in Microsoft Word® 2011 erstellt.

Das Gesamtkollektiv umfasste ursprünglich 503 Patienten, davon fünf männliche. Die Daten der männlichen Patienten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, ebenso wie sieben weitere Fälle, die als Lokalrezidiv gelistet waren. 41 Fälle wurden im internen und externen Archiv der Südstadtklinik nachträglich untersucht, da bei diesen Patientinnen wichtige Informationen fehlten. Von diesen 41 Fällen wurden 39 nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen, da die Aufnahmekriterien nicht erfüllt waren. In der finalen Auswertung wurde somit eine Kohorte von 452 Patientinnen mit Primärtumor untersucht.

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Datenordnung und Variablen

Zur Analyse der adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom wurden die Daten systematisiert. Dazu wurden die klinischen Inhalte zur Behandlung, Todesursache, Histopathologie und Nebenerkrankungen in insgesamt 60 Variablen gegliedert, wobei eine Variable ein bestimmtes Merkmal charakterisiert.

Die Variablen selbst können ein Datum (z. B. Rezidivdatum), ein qualitatives Merkmal (z.B. Raucher ja/nein) oder einen quantitativen Wert (1=ja/ 0=nein) darstellen. Letztere Methode wurde angewandt, um qualitativen Merkmalen einen quantitativen Wert zuzuordnen, um so einerseits die Übersicht im Datensatz zu wahren, andererseits die Berechnungen zu vereinfachen. Fehlende Werte wurden als solche gekennzeichnet.

Es wurden neue Variablen erstellt. Dies betrifft besonders Zeitintervalle. Zur Berechnung wurde der Datumsassistent des SPSS-Programmes benutzt. Die Angabe erfolgt in Jahren, Monaten oder in Wochen. Der Datenbankschluss (Cut-Off) wurde auf den 01. April 2011 festgelegt. Unter anderem wurden folgende wichtige Zeitdifferenzen ermittelt:

- **Rezidivfreies Überleben (disease-free survival, DFS):** Intervall zwischen Diagnosedatum und Rezidiv-/Metastasendatum in Monaten
- **Gesamtüberleben (overall survival, OAS):** Intervall zwischen Diagnosedatum und Sterbedatum bzw. Datum Datenbankschluss in Monaten
- **Krankheitsspezifisches Überleben (breast cancer specific survival, BCSS):** Intervall zwischen Diagnosedatum und Mammakarzinom-assoziiertem Tod bzw. Datum Datenbankschluss in Monaten

Zur Überprüfung altersabhängiger Unterschiede bei der Applikation adjuvanter Therapiemodalitäten wurden die Patientinnen anhand des Diagnosealters in drei Alterklassen eingeteilt.

Die Risikoeinstufung der Patientinnen erfolgte gemäß den Kriterien des Konsensus-Panel von St. Gallen 2007 in ein niedriges, mittleres und höheres Risiko. Es konnten aufgrund von fehlenden Informationen nicht alle Fälle klassifiziert werden. Dies betrifft besonders Daten zum HER2-Status, der erst ab 2005/2006 routinemäßig erhoben wurde. Außerdem änderte sich die TNM-Klassifikation während des Beobachtungszeitraumes. Die Angaben aus dem Datensatz wurden überarbeitet und alle Tumoren anhand der aktuellen 7. Auflage (2010) klassifiziert.

Die Nebenerkrankungen und Risikofaktoren wurden anhand der Informationen des Krebsregisters in neun Kategorien gegliedert. Es wurden die Risikofaktoren Adipositas, Rauchen und Diabetes mellitus untersucht. Eine weitere Variable bestimmt die Multimorbidität. Sie wird für diese Arbeit als das gleichzeitige Vorhandensein von mehr als einer bekannten Erkrankung definiert.

### **2.2.2 Leitlinienfestlegung**

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Beurteilung der adjuvanten Therapie und deren Einfluss auf das spezifische Überleben. Dazu wurden die Therapiemodalitäten hinsichtlich der aktuellen Empfehlungen der AGO- und der S3-Leitlinien zur Behandlung des Mammakarzinoms in „Standard“ und „Substandard“ kategorisiert. Zuletzt wurde die gesamte adjuvante Therapie bewertet. Es soll analysiert werden, ob Patienten mit optimaler Therapie einen Überlebensvorteil gegenüber einer Vergleichsgruppe mit Frauen haben, die eine suboptimale Behandlung erhielten. In Abbildung 3 werden die Bewertungsrichtlinien schematisch dargestellt. Die Evaluation der gesamten Therapie, also ob eine hohe Leitlinienadhärenz zu einem Überlebensvorteil führt oder nicht, erfolgt anhand der klinischen Parameter und Informationen.

Die operative Versorgung wurde nicht bewertet, da neben objektivierbaren Faktoren wie Größe des Tumors oder Streuung von Tumorgewebe auch andere Faktoren wie der Patientenwunsch oder die Operabilität berücksichtigt werden müssen. Die Indikationen für eine brusterhaltende Chirurgie oder einer Mastektomie sind zudem unterschiedlich und nicht auf einer Ebene miteinander vergleichbar. Für die Auswertung wurden die Patienten in operierte und nicht operierte Fälle unterteilt.

Eine postoperative RT entspricht den Leitlinien, wenn diese immer nach BEO oder nach Mastektomie bei Tumoren größer als 5 cm (pT3/4) oder positivem Nodalstatus (pN1-3) durchgeführt wird. Multizentrität, Lymph- oder Gefäßinvasion und R1/R2-Tumoren werden als Bestrahlungskriterium in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

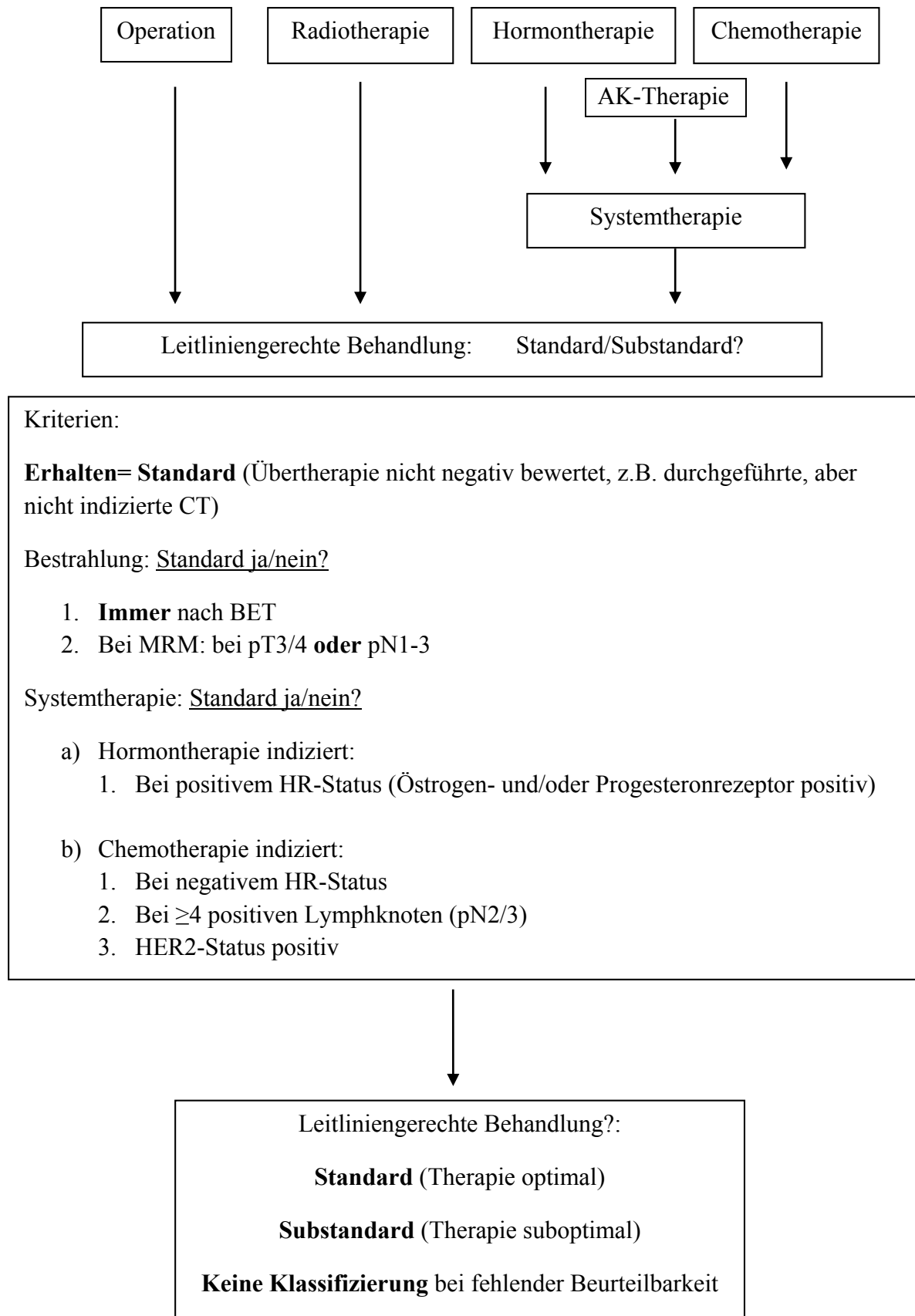
Die systemische Therapie unterteilt sich in die Hormon- und Chemotherapie. Beide werden zunächst getrennt voneinander beurteilt. In der Variablen „Systemtherapie“ werden sie zusammengeführt. Sind sie beide optimal durchgeführt worden, entspricht dies einer Standard-Systemtherapie. Im Falle einer suboptimalen Behandlung einer der Modalitäten, ist auch die Systemtherapie als suboptimal zu werten. Die Indikation für eine HT besteht bei positivem HR-Status. Die Nichtapplikation einer HT bei negativem HR-Status wird ebenfalls



als Standard gewertet. Gleichzeitig stellt ein negativer Status oder der Befall von vier oder mehr Lymphknoten (pN2) eine Indikation für eine adjuvante CT dar.

Bei positivem HER2-Status sollte neben der Trastuzumab-Antikörpertherapie eine CT durchgeführt werden, da eine alleinige Trastuzumab-Behandlung in der Primärbehandlung nicht zugelassen ist.

Die einzelnen Therapiemodalitäten (HT, CT, RT) wurden jeweils nach den oben genannten Kriterien bewertet und entsprechend in „Standard“ und „Substandard“ klassifiziert. Für die gesamte adjuvante Therapie wurde dann in Zusammenschau der Ergebnisse dasselbe Prozedere angewandt. Die adjuvante Behandlung und die Leitlinientreue wurden in der Variable „Leitlinie“ bewertet.



**Abb. 3:** Leitlinien zur Beurteilung der adjuvanten Behandlung, modifiziert nach AGO- und S3-Leitlinien; AK=Antikörper

### 2.2.3 Deskriptive Statistik und Überlebensanalyse

Inhalt der deskriptiven Statistik sind die absoluten und relativen Häufigkeiten. Dabei sollen die Häufigkeitsverteilungen einen demografischen Überblick der Kohorte widerspiegeln.

Für alle statistischen Berechnungen wurde die entsprechende Funktion für deskriptive Statistik und Kreuztabellen des SPSS®-Programms benutzt. Die tabellarische und grafische Aufarbeitung erfolgte im SPSS®-Viewer und Microsoft Excel 2011®.

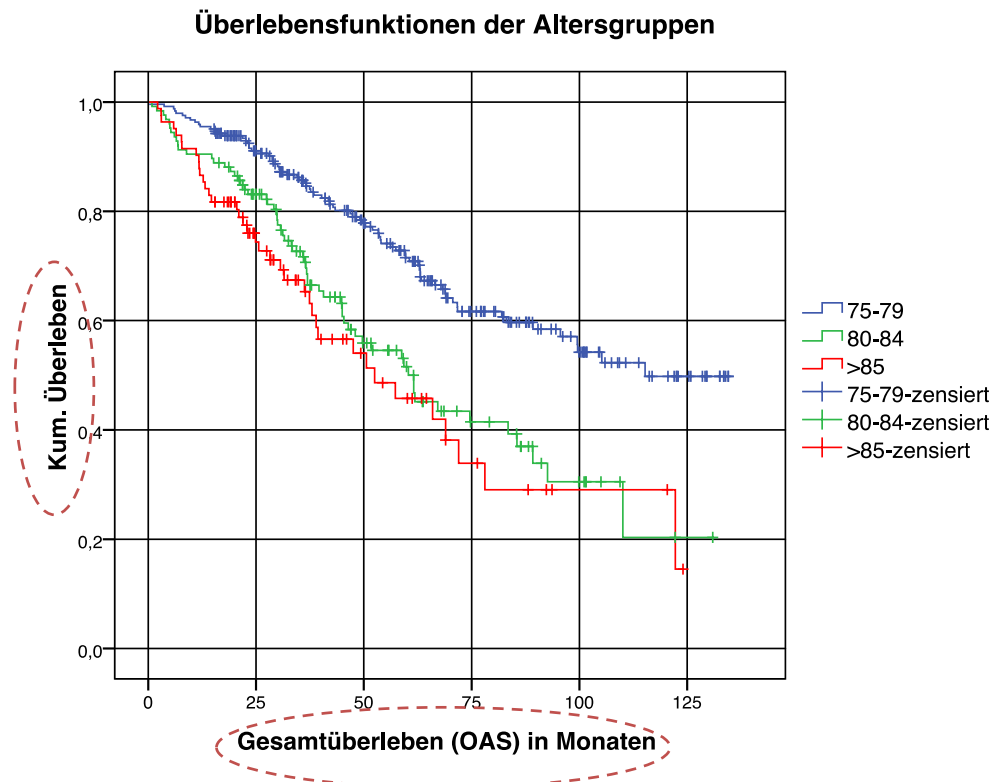
In dieser Arbeit geht es um den Krankheitsverlauf und die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Brustkrebs nach adjuvanter Therapie. Dazu werden die spezifischen Überlebenszeiten untersucht.

Für die univariate Überlebensanalyse wird die Methode nach Kaplan-Meier benutzt. Diese statistische Funktion wurde 1958 von Edward Kaplan und Paul Meier konzipiert und schätzt die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patientenkollektives, das über die oben genannten Zeiträume beobachtet wurde [98]. Es wird untersucht, ob ein bestimmtes Ereignis eintritt oder nicht. Für jedes weitere Eintreten eines Ereignisses wird die Überlebenswahrscheinlichkeit dann neu berechnet. Es wird nur ein einzelner Faktor betrachtet.

Die Auswertung erfolgt anhand des Kaplan-Meier-Diagramms mit den charakteristischen Überlebenskurven. Mit Hilfe des Log-Rank-Testes wird das Überleben zweier Gruppen untersucht und das Ergebnis anhand des Signifikanzwertes  $p$  dargestellt. Man spricht von Signifikanz, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Variablen unabhängig vom Zufall zeitgleich eintreffen, einen kleinen Wert einnimmt. Als signifikant gelten  $p$ -Werte, die einen Wert von  $p \leq 0,05$  im Log-Rank-Test ergeben. Wenn eine Therapie A einer Therapie B mit dem Wahrscheinlichkeitswert  $p=0,015$  überlegen ist, so ist dieses Ergebnis verglichen mit dem Signifikanzniveau von  $\alpha=5\%$  hoch signifikant [98, 99].

Es werden die einzelnen Variablen mit der Kaplan-Meier Methode und dem Log-Rank-Test berechnet und im Diagramm dargestellt. Dabei wird auf der Ordinate die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit abgebildet. Die Abszisse zeigt das Überleben in Monaten. Als Ausdruck des Unterschiedes zwischen zwei Messgrößen wird die Signifikanz berechnet und in tabellarischer Form vom Programm ausgegeben. Tritt innerhalb eines Beobachtungszeitraumes kein Ereignis auf, so werden die Patienten als zensiert markiert. Abbildung 4 zeigt ein Beispiel für ein Kaplan-Meier-Diagramm. Jede Kurve entspricht einer Altersgruppe. Die Gruppe der 75- bis 79-Jährigen hat in diesem Fall eine größere Überlebenswahrscheinlichkeit als ältere Patienten.

Die mediane Überlebenszeit, also die Zeit, nach der nur noch die Hälfte lebt, liegt für eine 75- bis 79-Jährige bei 115 Monaten und bei einer >85-Jährigen bei 52 Monaten. Der gesamte Beobachtungszeitraum erstreckt sich über mehr als 125 Monate.



**Abb. 4:** Beispiel für ein Kaplan-Meier Diagramm

Die Cox-Regressionsanalyse ist ein weit verbreitetes, statistisches Modell zur multivariaten Analyse von Überlebensdaten. Sie untersucht den Effekt mehrerer Faktoren auf das Überleben. Es soll untersucht werden, ob Variablen, die univariat einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben, auch bei der gleichzeitigen Betrachtung mehrerer Merkmale ihren signifikanten Einfluss behalten [99].

Konkret wird bei der Cox-Regressionsanalyse eine Überlebensfunktion berechnet, mit der die Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden soll, ob ein festgelegtes Ereignis während eines Beobachtungszeitraumes für bestimmte Werte von Kofaktoren eintritt [98]. Für die Cox-Regressionsanalyse werden die sieben signifikantesten Variablen der univariaten Untersuchung betrachtet.

Sowohl für die univariate als auch die multivariate Analyse wird für einen bestimmten Beobachtungszeitraum untersucht, ob ein bestimmtes Ereignis eintritt. Beispielsweise wird für das DFS untersucht, ob das Ereignis „Rezidiv“ eintritt. Es werden alle relevanten

Einflussvariablen gleichzeitig in das Modell eingebracht und untersucht. Die zeitliche oder logische Reihenfolge spielt keine Rolle. Kategoriale Variablen werden nicht gesondert in den Subklassifizierungen untersucht.

Das Ergebnis wird in Form einer Tabelle ausgegeben (Abb. 5). Diese enthält neben der Signifikanz, das Hazard Ratio und dessen 95%-Konfidenzintervall mit minimalem und maximalem Wert. Liegen beide Werte über 1 oder darunter, so deutet dies auf eine hohe Signifikanz hin. Das Hazard entspricht dem Risiko zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Ereignis zu erleiden. Es kann als momentane Sterberate aufgefasst werden und kann sich abhängig vom Zeitpunkt ändern. Das Hazard Ratio ist der Quotient zweier Hazard-Funktionen für zwei Gruppen, wobei eine als Referenzgruppe dient [99].

Variable	Signifikanz p	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Operation	0,525	0,520	0,069-3,911

**Abb. 5:** Beispiel für eine Cox-Regressionstabelle

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Variablen. Die folgenden Tabellen zeigen ausgewählte Parameter. Die Ergebnisse werden im Einzelnen erklärt und ausgeführt.

Variable	Klassifikation	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %
<b>Alter bei Diagnose in Jahren</b>	75 – 79	244	54,0
	80 – 84	126	27,9
	≥ 85	82	18,1
<b>ER-Status</b>	ER positiv	356	78,75
	ER negativ	51	11,25
	ER unbekannt	45	10,0
<b>PR-Status</b>	PR positiv	308	68,1
	PR negativ	98	21,7
	PR unbekannt	46	10,2
<b>HER2-Status</b>	positiv	75	16,6
	negativ	193	42,7
	unbekannt	184	40,7
<b>Rezidiv</b>	ja	62	13,7
	nein	390	86,3
<b>Tod</b>	Tumortod	41	9,0
	andere Ursache	135	29,9
	nein	276	61,1

**Tab. 3:** Häufigkeitsverteilungen allgemeiner Parameter (n=452)

Tabelle 3 zeigt allgemeine Informationen des Patientenkollektives. Bei 46%, also fast der Hälfte aller untersuchten Patientinnen, wurde ein Mammakarzinom nach dem 80. Lebensjahr diagnostiziert. Etwa ein Fünftel ist älter als 85 Jahre bei Diagnosestellung. Im Beobachtungszeitraum trat in 62 Fällen ein Rezidiv auf. 176 Patienten verstarben, von denen bei 41 Fällen ein Tod durch das Mammakarzinom festgestellt wurde.

Hinsichtlich des HR-Status sind die Ergebnisse nicht unerwartet. Fast 79% zeigen einen positiven ER-Status (n=356), mehr als 68% einen positiven PR-Status (n=308). Insgesamt wurde bei 363 Patientinnen ein positiver HR-Status erhoben (80,3%). Bei 184 Patientinnen (40,7%) liegt ein unbekannter HER2-Status vor. Dabei ist zu bedenken, dass die Herceptin®-

Therapie erst seit 2005/2006 für die adjuvante Therapie zugelassen ist und daher vor dieser Zeit kein routinemäßiger HER2-Status erhoben wurde.

Die Entscheidung für die spätere Therapie ergibt sich aus der Kombination des HR- und HER2-Status. Die Kreuztabelle 4 zeigt die Häufigkeitsverteilungen aller getesteten Rezeptoren bei Patientinnen mit bekanntem HER2-Status. Siebenundvierzig Patientinnen (10,4%) haben einen dreifach positiven Rezeptorenstatus, sie sind triple-positiv. Die größte Gruppe mit 189 Fällen (41,8%) weist einen zweifach positiven Status (ER/PR positiv, HER2-Status negativ) auf. Vierzehn Patientinnen (3,1%) sind triple-negativ, was prognostisch als ungünstig zu werten ist.

Anzahl (absolut)/ HER2-Status			PR-Status		
			Positiv	Negativ	Gesamt
<b>HER2 Positiv</b>	ER-Status	Positiv	47	10	57
		Negativ	0	18	18
		Gesamt	47	28	75
<b>HER2 Negativ</b>	ER-Status	Positiv	142	33	175
		Negativ	1	14	15
		Gesamt	143	47	190

**Tab. 4:** Kreuztabelle Rezeptorstatus (n= 265)

Die St. Gallen Klassifikation wurde bereits erläutert. Anhand dieser Kriterien konnten mehr als 85% der Kohorte klassifiziert werden. Bei 13,5% war eine Einteilung nicht möglich, da wichtige Informationen fehlten. Die Mehrzahl ist den Gruppen mit intermediärem oder höherem Risiko zuzuordnen. Lediglich 13 Fälle weisen ein niedriges Risiko auf.

Mit 285 Fällen ist das invasiv-duktales Mammakarzinom der am häufigsten diagnostizierte Tumor. Das invasiv-lobuläre Karzinom folgt dahinter. Beide histologischen Subtypen liegen mit ihrer relativen Häufigkeit im Bereich der Literaturwerte [38].

Der Großteil (n=345, 76,3%) der Tumoren hat eine Größe bis maximal 5 cm. Größere Tumoren (n=70, 15,5%) sind selten. Mehr als die Hälfte der Fälle weisen einen nodalnegativen Status auf. Betrachtet man nur diese beiden Parameter, so ist die Ausgangssituation für viele Patienten als günstig anzusehen. Die Daten sind in Tabelle 5 abgebildet.

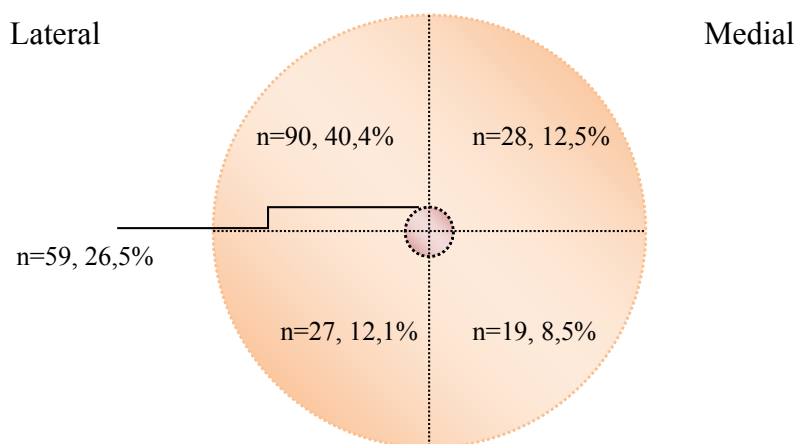
Variable	Klassifikation	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %
<b>St. Gallen Klassifikation</b>	Niedriges Risiko	13	2,9
	Mittleres Risiko	227	50,2
	Höheres Risiko	151	33,4
	nicht klassifizierbar	61	13,5
<b>Histolog. Typ</b>	Invasiv- duktales CA	285	63,1
	Invasiv- lobuläres CA	50	11,1
	andere CA	117	25,8
<b>Grading G</b>	G1	65	14,4
	G2	255	56,4
	G3 & G4	115	25,4
	Gx	17	3,8
<b>Tumorgroße pT</b>	T1	182	40,2
	T2	163	36,1
	T3 & T4	70	15,5
	Tx	37	8,2
<b>Nodalstatus pN</b>	pN0 (negativ)	252	55,8
	pN1 (1-3 pos.)	81	17,9
	pN2 (4-9 pos.)	43	9,5
	pN3 ( $\geq 10$ pos)	29	6,4
	unbekannt	47	10,4

**Tab. 5:** Häufigkeitsverteilungen der histopathologischen Parameter (n=452)

Anhand der ICD-10 Kodierung können die häufigsten Lokalisationen der Tumoren im Bereich der Brust festgestellt werden (Abb. 6). Viele Fälle wurden entweder nicht zugeordnet (n=140, 31%) oder die Tumoren waren überlappend lokalisiert (n=88, 19,5%). Dennoch sind die Ergebnisse mit den Werten in der Literatur vergleichbar [38]: Der obere laterale Quadrant ist vor dem Mamillen-Areola-Komplex am häufigsten betroffen, während der untere innere Quadrant am seltensten Ausgangspunkt des Tumors ist. Die Unterschiede ergeben sich durch die physiologische Verteilung des Brustdrüsengewebes.

Tabelle 6 zeigt Häufigkeiten der Therapie und die Behandlungsstandards, einschließlich der Leitlinienadhärenz.





**Abb. 6:** Brustschema mit Lokalisationshäufigkeiten von Brustkrebs, n=223

Variable	Klassifikation	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %
<b>Operation</b>	BEO	177	39,2
	Mastektomie	238	52,6
	keine OP	37	8,2
<b>HT absolut</b>	Erhalten	341	75,4
	Nicht erhalten	111	24,6
<b>HT Standard</b>	Standard	380	84,1
	Substandard	58	12,8
	Fehlend	14	3,1
<b>CT absolut</b>	Erhalten	39	8,6
	Nicht erhalten	413	91,4
<b>Systemtherapie Standard</b>	Standard	254	56,2
	Substandard	139	30,8
	Fehlend	59	13,0
<b>RT absolut</b>	Erhalten	244	54,0
	Nicht erhalten	208	46,0
<b>RT Standard</b>	Standard	331	73,2
	Substandard	85	18,8
	Fehlend	36	8,0
<b>Leitlinienadhärenz</b>	Standard	192	42,5
	Substandard	211	46,7
	Fehlend	49	10,8

**Tab. 6:** Adjuvante Therapiemodalitäten und Leitlinienadhärenz (n=452)

Bei 192 Patientinnen wurde eine leitlinienkonforme Behandlung durchgeführt. Mit 42,5% ist der Anteil etwas geringer als die Anzahl von Brustkrebspatientinnen, die eine suboptimale Therapie erhielten (46,7%). Aufgrund fehlender Daten können 10,8% nicht eingeteilt werden. Der Großteil der Erkrankten (n=415, 91,8%) wurde operiert. Die Mehrheit erhielt eine HT, die bei 84,1% auch dem Standard entsprach. Es ist zu berücksichtigen, dass auch HR-negative Patienten eingeschlossen sind. Deutlich seltener wurde eine CT appliziert, was die 30,8% der Fälle erklären kann, die mit einer suboptimalen Systemtherapie behandelt wurden. Bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms zeigt sich wiederum eine höhere Applikationsrate und Leitlinienadhärenz. Eine Radiatio wurde insgesamt bei 244 Patientinnen durchgeführt. In 85 Fällen (18,8 %) war die Strahlentherapie suboptimal.

Vergleicht man den Einsatz der Therapien in Bezug auf die Altersgruppe, so präsentiert sich über alle Analysen hinweg dasselbe Bild. Mit steigendem Alter nimmt die Anzahl an durchgeführten Therapien und zugleich auch die Leitlinienadhärenz ab. Exemplarisch dafür sind in den Tabellen 7 bis 9 die Bestrahlung und die Leitlinienadhärenz aufgeführt.

Absolute Anzahl		Bestrahlung - Häufigkeiten		
		Erhalten	Nicht erhalten	Gesamt
Altersgruppe	75 - 79	166	78	244
	80 - 84	58	68	126
	≥ 85	20	62	82
	Gesamt	208	244	452

**Tab. 7:** Altersabhängige Häufigkeiten der Strahlentherapie

Absolute Anzahl		Bestrahlung – Leitlinienadhärenz			
		Standard	Substandard	Gesamt	Quotient (Stand./Substand.)
Altersgruppe	75 - 79	209	29	238	7,2
	80 - 84	82	31	113	2,7
	≥ 85	40	25	65	1,6
	Gesamt	331	85	416	3,9

**Tab. 8:** Altersabhängige Häufigkeiten der leitlinienadhärenten Strahlentherapie

Absolute Anzahl		Leitlinienadhärenz gesamt			
		Standard	Substandard	Gesamt	Quotient (Stand./Substand.)
Altersgruppe	75 - 79	137	91	228	1,5
	80- 84	39	74	113	0,5
	≥ 85	16	46	62	0,4
	Gesamt	192	211	403	0,9

**Tab. 9:** Altersabhängige Leitlinienadhärenz

Zusammenfassend lässt sich folgende Durchschnittspatientin beschreiben: Eine 75 bis 79 Jahre alte, nodalnegative Frau mit einem kleinen (pT1), mäßig differenzierten Tumor (G2) vom invasiv-duktalem Typ; der HR-Status ist positiv und der HER2-Status negativ.

Die Analyse der Therapiemodalitäten zeigt, dass es deutliche Unterschiede bei der Anwendung von Operation, Chemo- und Hormontherapie, sowie Bestrahlung gibt. Daraus resultiert eine große Anzahl von suboptimal behandelten Patienten. Weiterhin ist festzustellen, dass die Therapien altersabhängig eingesetzt werden. Bei älteren Patientinnen ist der Therapieumfang geringer als bei jüngeren.

Inwieweit sich die einzelnen Therapieschritte auf das kumulative Überleben auswirken, und welche Rückschlüsse für deren Einsatz bei älteren Brustkrebspatientinnen gezogen werden können, wird in den folgenden Kapiteln untersucht.

### 3.2 Nebenerkrankungen

Anhand der Daten des Krebsregisters wurden die Fälle auf vorhandene Nebenerkrankungen untersucht. Es wurden acht bedeutsame Kategorien festgelegt. In einer weiteren Variablen wird der Raucherstatus erfasst. Die Daten sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Krankheit/Status	Erkrankt (positiv)	Gesund (negativ)	unbekannt
<b>Diabetes mellitus</b>	107 (23,7%)	202 (44,7%)	143 (31,6%)
<b>Kardiovaskulär</b>	272 (40,2%)	37 (8,2%)	143 (31,6%)
<b>Pulmonal</b>	36 (8%)	273 (60,4%)	143 (31,6%)
<b>Neurologisch</b>	48 (10,7%)	261 (57,7%)	143 (31,6%)
<b>Renal</b>	29 (6,5%)	280 (61,9%)	143 (31,6%)
<b>Gastrointestinal</b>	18 (4,0)	291 (64,4%)	143 (31,6%)
<b>Adipositas</b>	36 (8%)	273 (60,4%)	143 (31,6%)
<b>Osteoporose</b>	36 (8%)	273 (60,4%)	143 (31,6%)
<b>Raucher</b>	19 (4,2%)	351 (77,7%)	82 (18,1%)

**Tab. 10:** Häufigkeitsverteilungen der Nebenerkrankungen (n=452)

Die Mehrzahl der Patienten weist einen normalen oder gering reduzierten Gesundheitsstatus auf. Zwei Krankheiten fallen jedoch mit einer erhöhten Inzidenz auf. Es leiden 23,4% an Diabetes mellitus. Zu berücksichtigen sind hier die Komplikationen des Diabetes auf das Gefäß- und Nervensystem. Andererseits sind mehr als 40% der Patienten kardiovaskulär

erkrankt. In welchem Umfang das Herz-Kreislaufsystem belastet ist, wurde nicht untersucht. Andere Begleiterkrankungen treten seltener auf. Die postmenopausale Osteoporose oder Adipositas sind beispielsweise seltene Komorbiditäten.

Multimorbidität bei älteren Patienten stellt meistens eine Kontraindikation für die Applikation von Therapien dar [4]. In dieser Studie wird Multimorbidität als das gleichzeitige Vorhandensein von mehr als einer Nebenerkrankung definiert. In 190 Fällen (42%) trifft dies zu. Verglichen mit dem Alter nimmt die Anzahl an Behandlungen mit Multimorbidität zwar ab, jedoch um ein deutlich geringeres Ausmaß. Der Faktor „Alter“ scheint einen größeren Einfluss auf die Entscheidung der adjuvanten Therapie zu haben als der Faktor „Multimorbidität“.

In der Überlebenszeitanalyse zeigt sich hinsichtlich der Nebenerkrankungen ein signifikant negativer Einfluss auf das OAS durch Diabetes mellitus ( $p=0,02$ ) und renale Erkrankungen ( $p=0,021$ ). Alle übrigen Erkrankungen sind ohne Einfluss auf die spezifischen Überlebenszeiten.

### 3.3. Kaplan-Meier Überlebensanalyse

Mit Hilfe der Kaplan-Meier Überlebensanalyse kann der Einfluss einer Variablen auf das Überleben in einem bestimmten Zeitraum untersucht werden. Unterschiede beim Überleben werden in den Überlebenskurven im Diagramm ersichtlich.

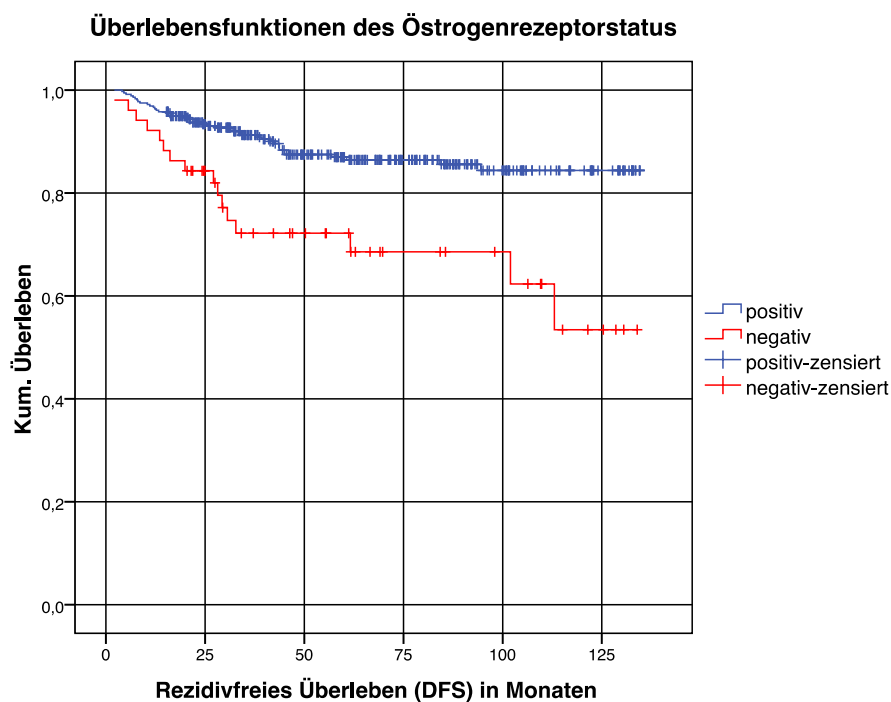
Untersucht werden das rezidivfreie Überleben (DFS), das Gesamtüberleben (OAS) und das krankheitsspezifische Überleben (BCSS). Kategoriale Variablen werden zusätzlich paarweise verglichen.

#### 3.3.1 Rezidivfreies Überleben

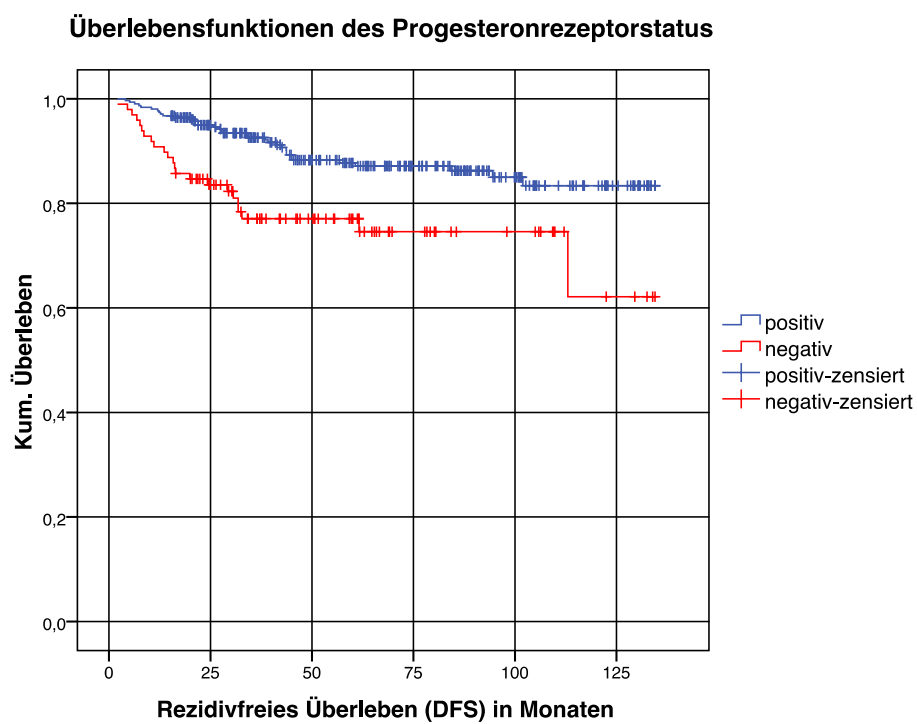
Bei 62 ( $n=13,7\%$ ) der Patienten trat ein Rezidiv auf. Das DFS betrachtet das krankheitsfreie Intervall von der Diagnosestellung bis zum Auftreten eines Rezidives oder einer Metastase.

Das Alter ist für das Auftreten eines Rezidives und für die Überlebenszeit kein signifikanter Faktor ( $p=0,977$ ).

Der HR-Status ist eine relevante Einflussgröße auf das DFS. Sowohl für den ER- als auch den PR-Status ist ein negatives Ergebnis mit einem deutlich schlechteren Überleben verbunden. Die Ergebnisse des ER-Status ( $p\leq 0,001$ ) und des PR-Status ( $p=0,001$ ) sind hoch signifikant (Abb. 7 & 8). Das Ergebnis für den HER2-Status ist nicht signifikant ( $p=0,063$ ). Tendenziell ist jedoch zu erkennen, dass das DFS für HER2-positive Patientinnen vermindert ist.



**Abb. 7:** Kaplan-Meier Diagramm des ER-Status und des DFS



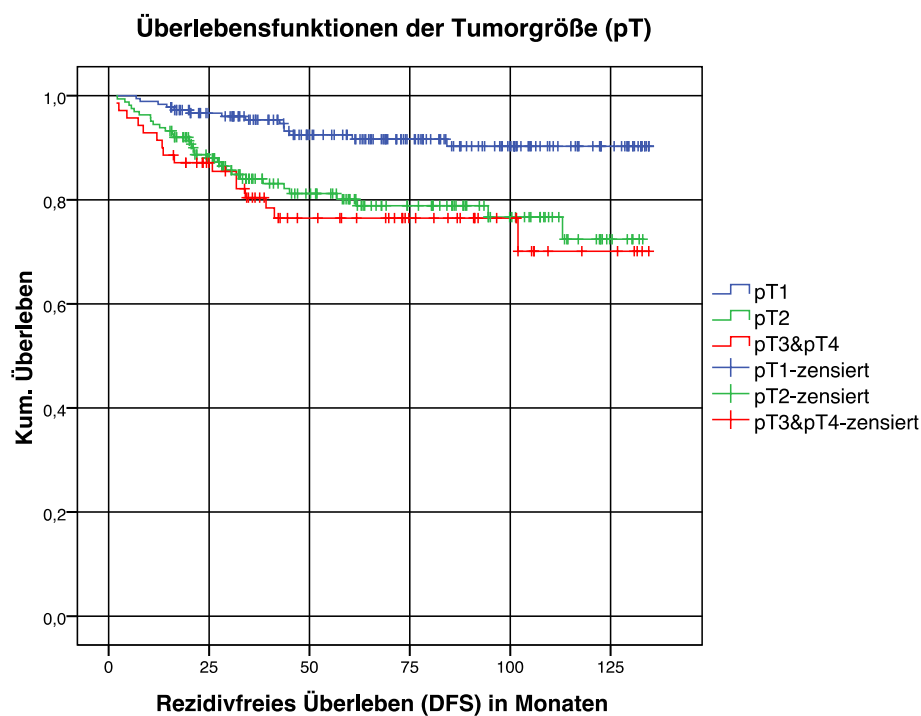
**Abb. 8:** Kaplan-Meier Diagramm des PR-Status und des DFS

Den histopathologischen Parametern wird eine besonders prognostische Bedeutung für das Überleben zugesprochen. Unter anderem finden sich diese auch in der St. Gallen Klassifikation wieder. Erwartungsgemäß ergibt sich bei der Auswertung, dass Patienten mit einem mittleren oder höheren Rezidivrisiko auch ein kürzeres DFS aufweisen. Bei der Gruppe mit niedrigem Risiko (n=13) gab es keinen Rezidivfall. Das Ergebnis ist hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die Tumorausdehnung spielt hinsichtlich der Prognose und des DFS eine wesentliche Rolle ( $p < 0,001$ ). Je größer der Tumor, desto schlechter ist die Prognose. Es besteht besonders eine hohe Signifikanz zwischen der Gruppe mit T1-Tumoren und ausgedehnteren Befunden (T2-T4; Tab.11). Der Unterschied zwischen T2- und T3/T4-Tumoren ist nicht mehr signifikant. Diese Kurven verlaufen nahezu ähnlich (Abb.9).

pT/ Log-Rank	T1	T2	T3&T4
<b>T1</b>	-	0,001	<0,001
<b>T2</b>	0,001	-	0,559
<b>T3&amp;T4</b>	<0,001	0,559	-

**Tab. 11:** Log-Rank-Test für die Tumorgöße (DFS), paarweise ausgewertet

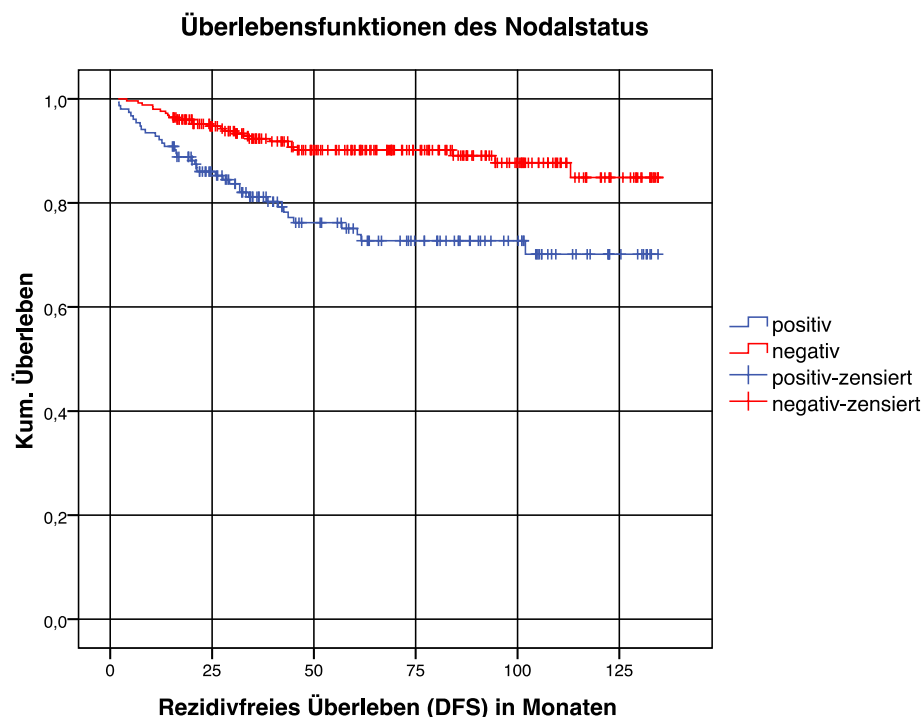


**Abb. 9:** Kaplan-Meier Diagramm der Tumorgöße und des DFS

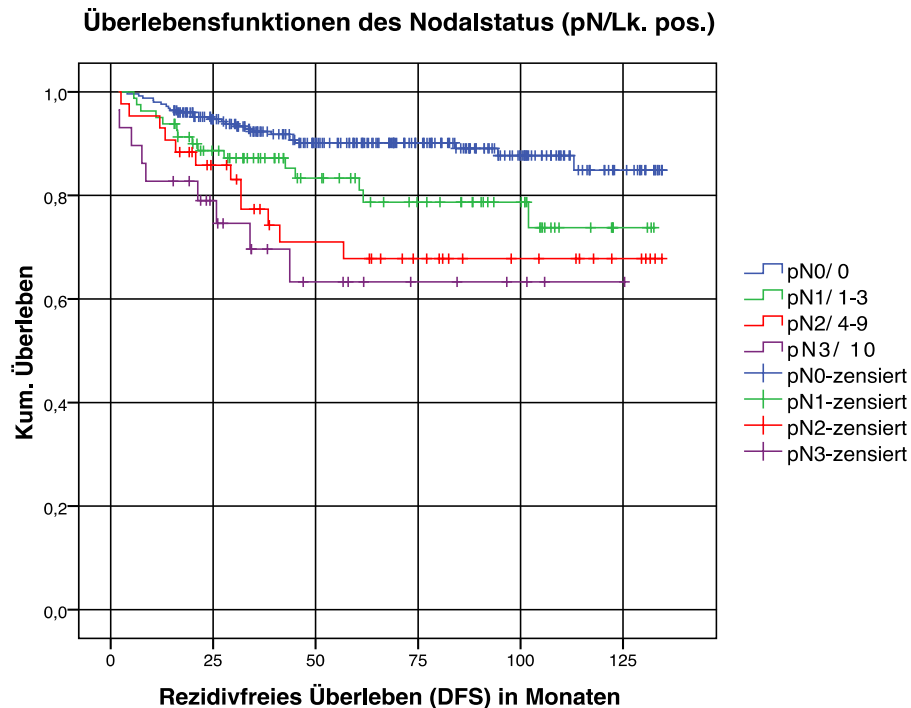
Einen vergleichbaren Einfluss auf das DFS wie die Tumorgroße hat auch der Nodalstatus. Abbildung 10 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm von nodalpositiven und –negativen Patientinnen. Zunächst wird deutlich, dass Patientinnen mit unauffälligem Lymphknotenbefund ein deutlich besseres Outcome haben ( $p < 0,001$ ). Betrachtet man die Nodalstadien, nimmt die krankheitsfreie Überlebenszeit mit steigender Anzahl an befallenen Lymphknoten ab (Abb.11). Dieses Ergebnis ist ebenfalls hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Zusammen mit dem Nodalstatus und der Tumorgroße ist auch das histopathologische Grading für das DFS von signifikanter Bedeutung ( $p = 0,013$ ). Je besser das Tumorgewebe differenziert ist, desto besser ist die Prognose. Zur weiteren Analyse sind die Unterschiede der Differenzierungsgrade in Tabelle 12 aufgeführt.

Histolog. Grading/ Log -Rank	Gut differenziert	Mäßig differenziert	Schlecht differenziert
<b>Gut differenziert</b>	-	0,295	0,016
<b>Mäßig differenziert</b>	0,295	-	0,018
<b>Schlecht differenziert</b>	0,016	0,018	-

**Tab. 12:** Log-Rank-Test für das Grading (DFS), paarweise ausgewertet



**Abb. 10:** Kaplan-Meier Diagramm des Nodalstatus und des DFS



**Abb. 11:** Kaplan-Meier Diagramm der Nodalstadien und des DFS

Die Untersuchung der adjuvanten Therapiemodalitäten und der Leitlinienadhärenz wird im Folgenden dargestellt.

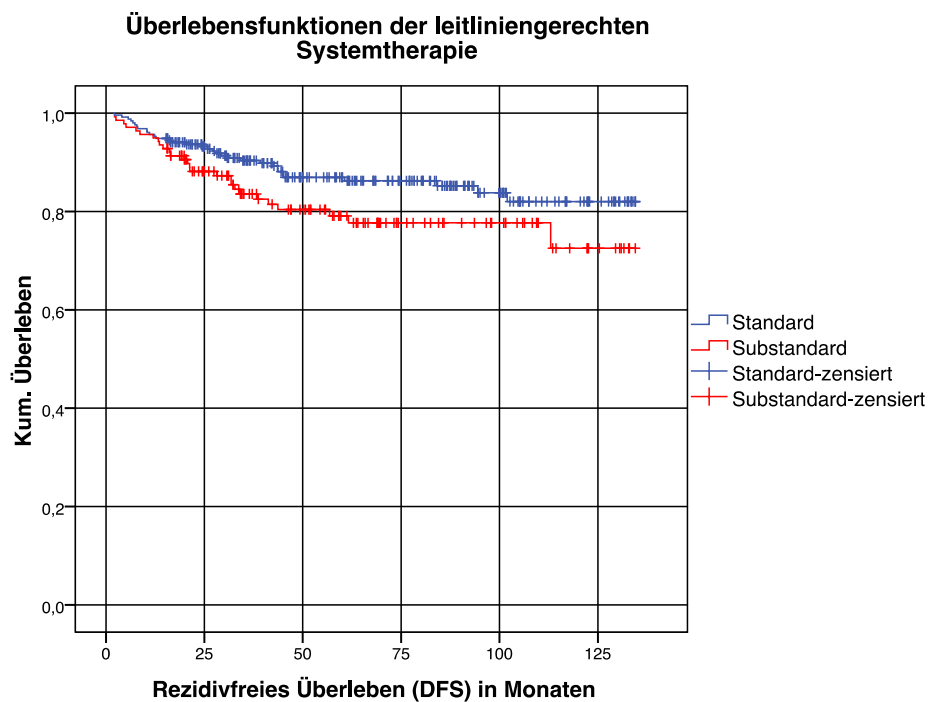
Eine Operation selbst bringt keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber nicht operierten Frauen ( $p=0,448$ ). Hinsichtlich der Operationsmethode haben Frauen, die brusterhaltend operiert wurden, einen Vorteil gegenüber Patienten, die mit einer Mastektomie behandelt wurden.

Für eine leitliniengerechte HT konnte kein signifikanter Effekt auf das DFS nachgewiesen werden ( $p=0,533$ ).

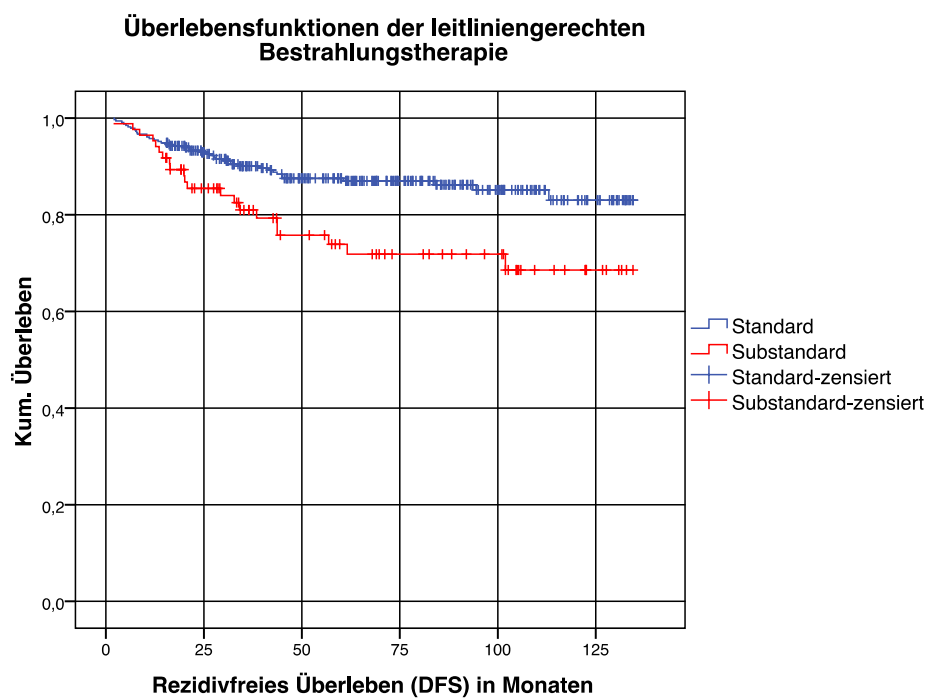
Eine systemische Therapie zeigt einen Trend zugunsten optimal behandelter Patienten (Abb.12). Allerdings ist dieser Einfluss nicht signifikant ( $p=0,069$ ).

Für eine optimale RT konnte ein signifikant positiver Einfluss auf das DFS nachgewiesen werden ( $p=0,005$ ). Patienten, die nach den aktuellen Empfehlungen bestrahlt wurden, hatten ein besseres Outcome als diejenigen, die keine Radiatio erhielten. Abbildung 13 zeigt das dazugehörige Kaplan-Meier Diagramm.





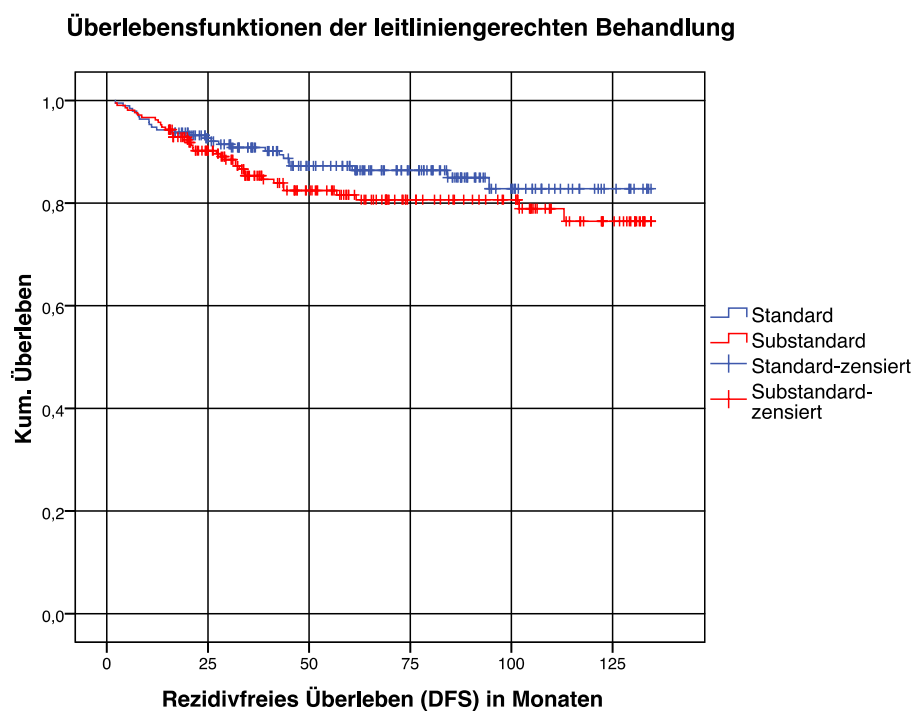
**Abb. 12:** Kaplan-Meier Diagramm der leitliniengerechten Systemtherapie und des DFS



**Abb. 13:** Kaplan-Meier Diagramm der leitliniengerechten Bestrahlungstherapie und des DFS

Nach Auswertung aller Daten konnte durch eine hohe Leitlinienadhärenz keine Verbesserung des DFS erzielt werden. Es besteht ein marginaler Vorteil für Patienten, die mit einer optimalen Standardtherapie behandelt wurden (Abb.14). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,219$ ).

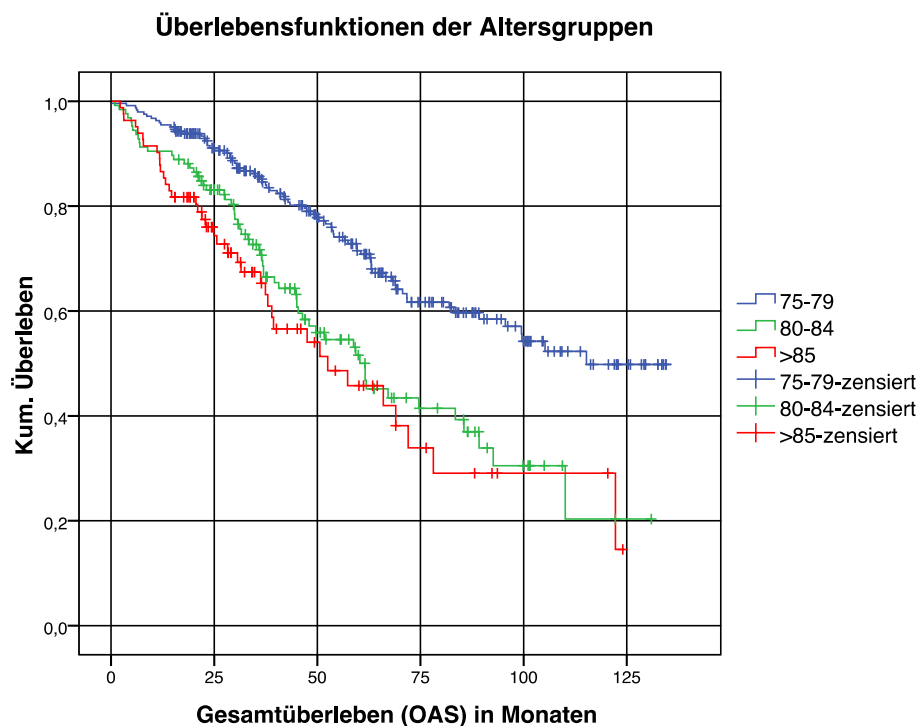
Zusammenfassend zeigt sich, dass für das DFS beim Mammakarzinom der HR-Status und die histopathologischen Parameter prognostisch wichtige Einflussfaktoren sind. Der Strahlentherapie kommt bei der adjuvanten Therapie eine große Bedeutung zu, da sie als einzige Modalität zu einer Verbesserung DFS führt.



### 3.3.2 Gesamtüberleben

Die Analyse des OAS ist ein wichtiger Teil dieser Arbeit. Es wird untersucht, welche Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das OAS haben. Dabei wird der Zeitraum von der Diagnosestellung bis zum Tod ( $n=176$ , 38,9%) oder bis zum Erreichen des Datenbank-schlusses (Cut-off 01.04.2011,  $n=276$ , 61,1%) beobachtet.

Das Alter ist erwartungsgemäß ein signifikanter Einflussfaktor auf das OAS ( $p<0,001$ ). Jüngere Patientinnen haben ein besseres Outcome als ältere. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden älteren Patientengruppen (Abb.15). Im Median überleben jüngere Patienten etwa 115 Monate nach Diagnose. Ab dem 80. Lebensjahr sinkt die Überlebenszeit auf 61 Monate und bei noch älteren Patienten sinkt sie auf 52 Monate.



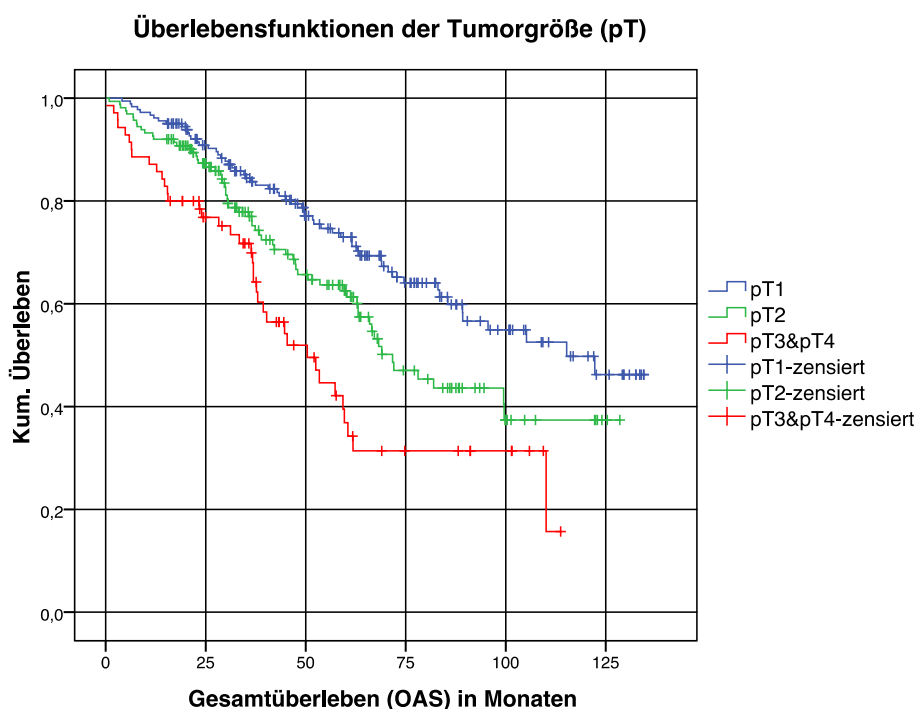
**Abb. 15:** Kaplan-Meier Diagramm der Altersgruppen und des OAS

Der HR-Status ist für das OAS von untergeordneter Rolle. Weder ein positiver ER-Status noch ein positiver PR-Status gehen mit einem Überlebensvorteil einher. Beim HER2-Status haben Frauen mit einem negativen Status einen leichten Überlebensvorteil. Alle Ergebnisse sind nicht signifikant (ER:  $p=0,247$ , PR:  $p=0,432$ , HER2:  $p=0,282$ ).

Die Überlebenszeit für die Gruppen der St. Gallen-Einteilung nimmt mit steigendem Risiko ab. Dabei haben Patienten aus der Gruppe mit mittlerem und höherem Risiko ein deutlich schlechteres Outcome. Das spiegelt sich auch in der medianen Überlebenszeit wider.

Während nach 105 Monaten die Hälfte der Frauen mit mittlerem Risiko noch lebt, sind es nach etwa 63 Monaten nur noch 50% der Hochrisikopatientinnen. Dieses Ergebnis ist signifikant ( $p=0,018$ ).

Ein prognostisch entscheidender Parameter mit Einfluss auf das OAS ist erneut die Tumorgroße. Dabei korreliert die Ausdehnung des Tumors mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p \leq 0,001$ ). Während die mediane Überlebenszeit für einen T1-Tumor 115 Monate beträgt, sind bei Frauen mit größeren Tumoren (T3/4) nach weniger als der Hälfte dieser Zeit (50,4 Monate) 50% der Fälle verstorben. Abbildung 15 zeigt das entsprechende Kaplan-Meier Diagramm. Tabelle 13 zeigt den paarweisen Vergleich der Tumorstadien.



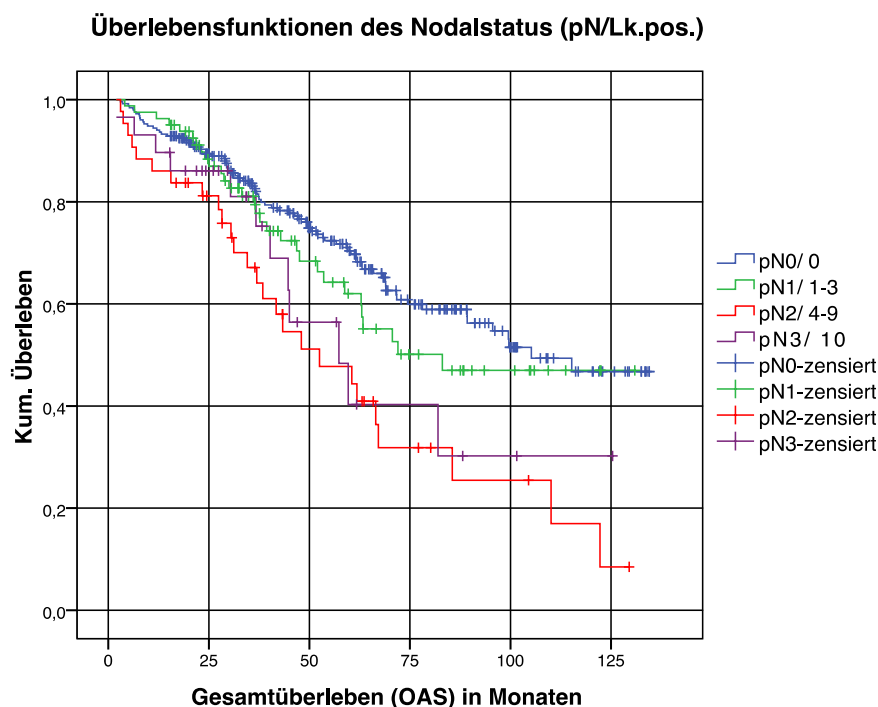
**Abb. 16:** Kaplan-Meier Diagramm der Tumorgroße und des OAS

pT/ Log-Rank	T1	T2	T3&T4
<b>T1</b>	-	0,014	<0,001
<b>T2</b>	0,014	-	0,018
<b>T3&amp;T4</b>	<0,001	0,018	-

**Tab. 13:** Log-Rank-Test für die Tumorgroße (OAS), paarweise ausgewertet

Der Nodalstatus ist neben der Tumorgröße die zweite entscheidende Variable hinsichtlich der Prognose für des OAS. Wie bereits beim DFS korreliert ein negativer Nodalstatus mit einer deutlich längeren Überlebenszeit. Während nach etwa 63 Monaten nur noch die Hälfte der nodalpositiven Patienten lebt, wird dieser Zeitpunkt erst nach 105 Monaten bei nodalnegativen Patienten erreicht.

Vergleicht man die Nodalstadien untereinander, bestätigt sich das Ergebnis. Je mehr Lymphknoten befallen sind, desto schlechter ist das Outcome und die Überlebenswahrscheinlichkeit. Das Ergebnis ist hoch signifikant ( $p=0,001$ ). Tabelle 14 zeigt den paarweisen Vergleich der Überlebenskurven. Eine Besonderheit zeigt die Gruppe der Patienten im Stadium pN2. Diese Gruppe hat sogar ein noch schlechteres Outcome als Brustkrebspatientinnen im Stadium pN3. Das sollte kritisch hinterfragt werden. Es könnte auf ein besseres Ansprechen auf die adjuvante Therapie bei fortgeschrittenem Tumor zurückzuführen sein. Die mediane Überlebenszeit sinkt vom Stadium pN0 mit 105 Monaten auf 57 Monate (pN3) und auf 52 Monate (pN2).



**Abb. 17:** Kaplan-Meier Diagramm der Nodalstadien und des OAS

pN/LK pos./ Log-Rank	pN0	pN1 (1-3)	pN2 (4-9)	pN3 (≥10)
<b>pN0</b>	-	0,337	<0,001	0,059
<b>pN1 (1-3)</b>	0,337	-	0,021	0,265
<b>pN2 (4-9)</b>	<0,001	0,021	-	0,489
<b>pN3 (≥10)</b>	0,059	0,265	0,489	-

Tab. 14: Log-Rank-Test für den Nodalstatus (OAS), paarweise ausgewertet

Der dritte, prognostisch wichtige Faktor ist das Grading. Patientinnen mit mäßig differenziertem Tumorgewebe haben einen Überlebensvorteil gegenüber Brustkrebspatienten mit gut differenziertem Gewebe. Das Ergebnis ist zwar signifikant ( $p=0,05$ ), sollte aber ebenfalls hinterfragt werden. Abbildung 18 zeigt das Kaplan-Meier Diagramm und Tabelle 15 den paarweisen Vergleich.

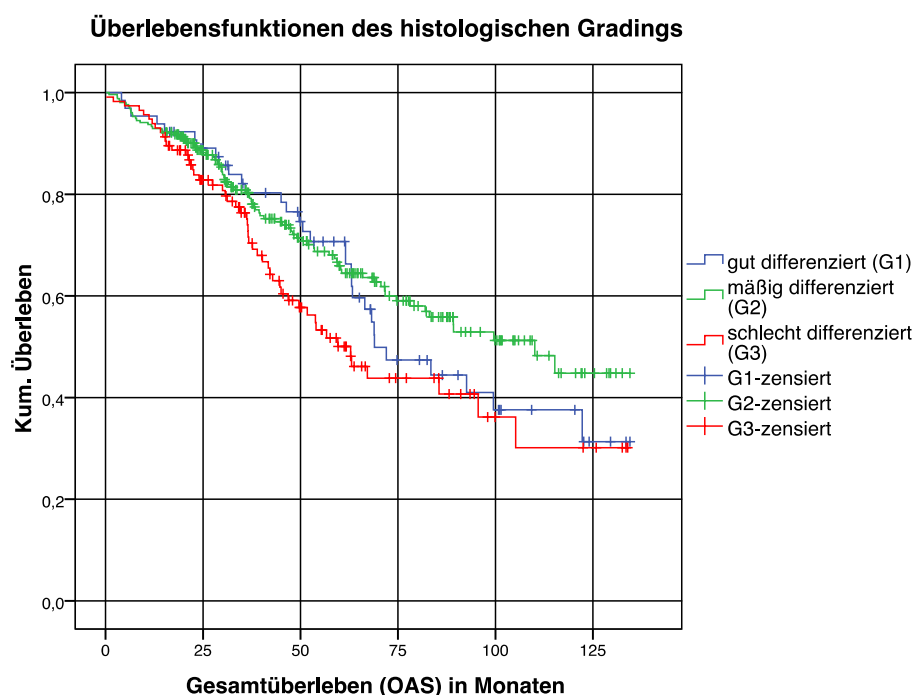


Abb. 18: Kaplan-Meier Diagramm des Gradings und des OAS

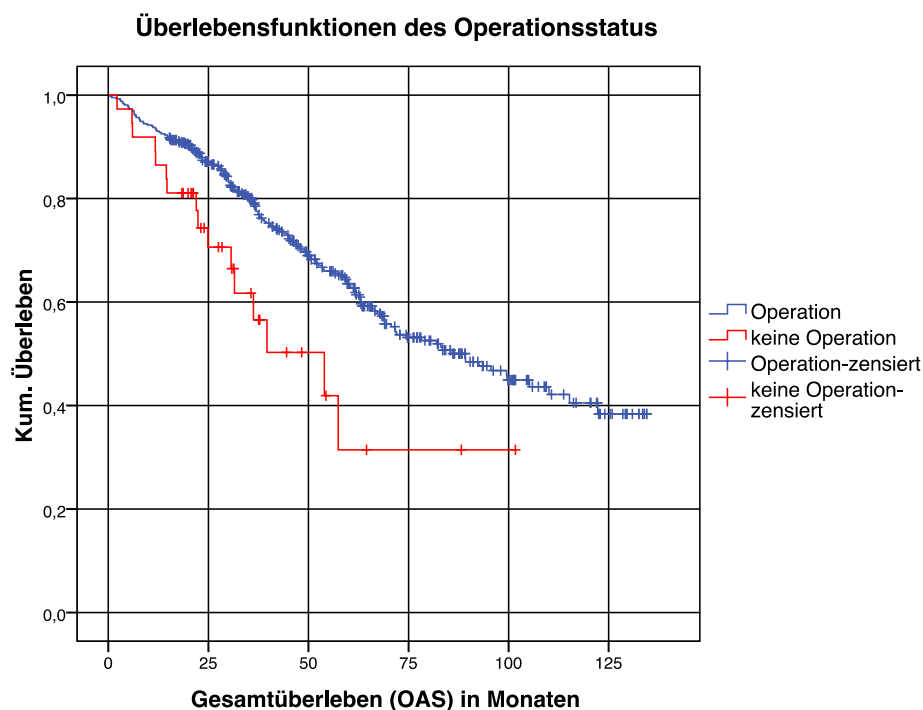
Histolog. Grading/ Log-Rank	Gut differenziert	Mäßig differenziert	Schlecht differenziert
<b>Gut differenziert</b>	-	0,392	0,213
<b>Mäßig differenziert</b>	0,392	-	0,018
<b>Schlecht differenziert</b>	0,213	0,018	-

Tab. 15: Log-Rank-Test für das Grading (OAS), paarweise ausgewertet

Im paarweisen Vergleich des histologischen Gradings zeigt sich, dass zwischen der Gruppe mit mäßig differenziertem Tumor (G2) und der Gruppe mit entdifferenziertem Tumor (G3) ein signifikanter Unterschied besteht ( $p=0,018$ ). Im Vergleich zu anderen Differenzierungsgraden liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Während das DFS nur von der Strahlentherapie signifikant positiv beeinflusst wird, wird das OAS von allen adjuvanten Therapiemodalitäten beeinflusst.

Eine Operation hat einen positiven Einfluss auf das OAS (Abb. 19). Die mediane Überlebenszeit ist bei operierten Patientinnen um mehr als 30 Monate verlängert (89 vs. 53 Monate). Mit einem Wahrscheinlichkeitswert von  $p=0,007$  ist das Ergebnis hoch signifikant.



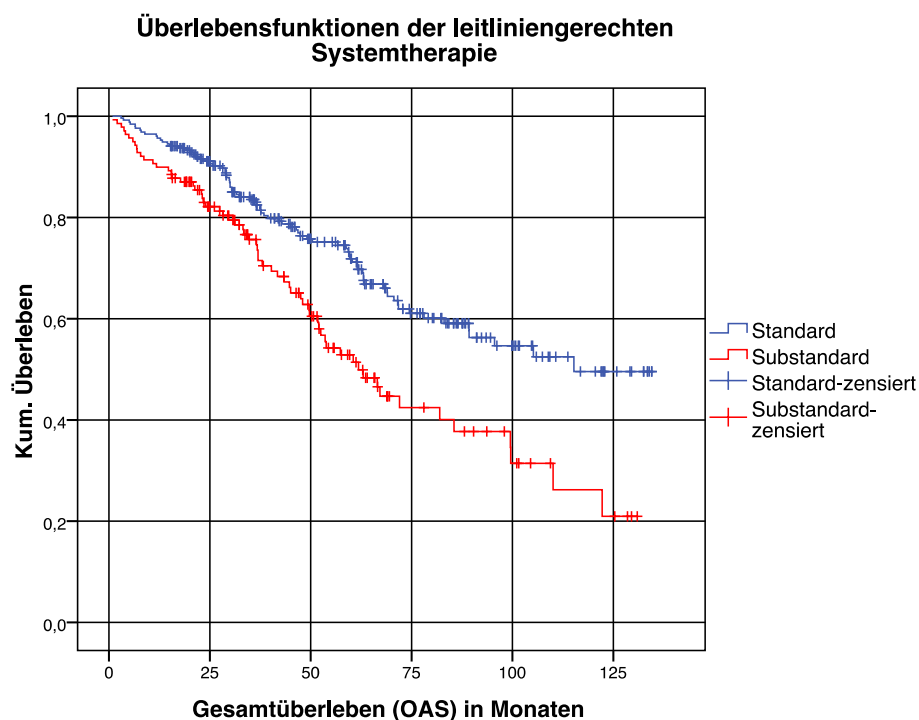
**Abb. 19:** Kaplan-Meier Diagramm des Operationsstatus und des OAS

Unterscheidet man den Operationstyp, so zeigt sich, dass Patientinnen mit BEO ein deutlich besseres Outcome haben als mastektomierte Patienten. Es ist anzumerken, dass letztere Gruppe häufiger größere Tumoren und somit eine schlechtere Ausgangssituation aufweist. Davon abzugrenzen ist die Gruppe von nicht operierten Fällen, deren Überlebenserwartung noch deutlich darunter liegt.

Während nach 105 Monaten die Hälfte der mit einer BEO behandelten Frauen noch lebt, sind bereits nach 53 Monaten 50% der nicht operierten Brustkrebspatientinnen verstorben. Das Ergebnis ist hoch signifikant ( $p<0,001$ ).

Eine leitlinienadhärente HT verbessert das OAS signifikant ( $p=0,006$ ). Patienten, die eine optimale endokrine Therapie erhielten, haben ein besseres Outcome als Frauen, bei denen die HT nicht dem Standard entsprach. Die Überlebenszeiten unterscheiden sich nur geringfügig (89 vs. 63 Monate).

Gleiches gilt für die systemische Therapie (Abb.20). Eine Behandlung nach den aktuellen Empfehlungen führt zu einem Überlebensvorteil für diejenigen, die leitlinienkonform behandelt wurden. Die mediane Überlebenszeit dieser Gruppe ist mit 115 Monaten fast doppelt so hoch wie die der suboptimal behandelten Vergleichsgruppe (62 Monate,  $p<0,001$ ).



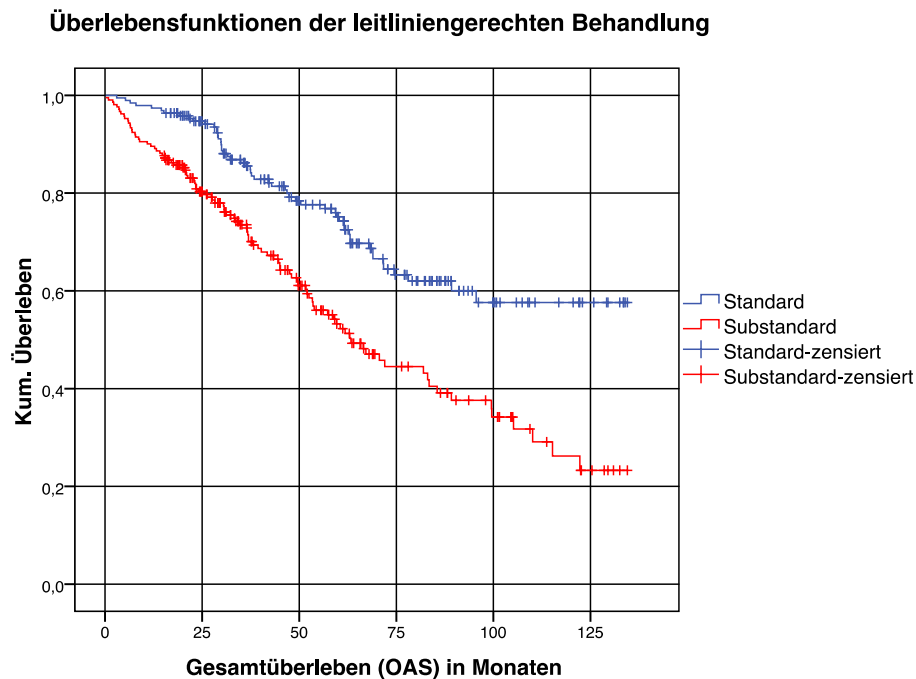
**Abb. 20:** Kaplan-Meier Diagramm der leitlinien-gerechten Systemtherapie und des OAS

Neben den bereits erwähnten Therapiemodalitäten, die einen signifikanten Einfluss auf das OAS haben, bewirkt auch eine leitliniengerechte RT einen Überlebensvorteil. Patienten, die adjuvant bestrahlt wurden, haben eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p=0,001$ ). Die mediane Überlebenszeit ist fast doppelt so hoch wie bei nicht bestrahlten Brustkrebspatientinnen (100 vs. 53 Monate).

Die Gesamtbeurteilung der adjuvanten Therapie zeigt das gleiche Ergebnis. Wurde eine Patientin mit einer hohen Leitlinienadhärenz therapiert, so besteht für sie ein Überlebensvorteil gegenüber einer Patientin, die suboptimal behandelt wurde ( $p<0,001$ ). In Abbildung 21 sind die Überlebenskurven dargestellt.



Die mediane Überlebenszeit veranschaulicht das Ergebnis. Während nach etwa 63 Monaten die Hälfte der suboptimal Behandelten verstorben ist, kann dieser Wert für die Standardgruppe nicht angegeben werden. Nach 125 Monaten leben noch zwischen 50% bis 60% der optimal behandelten Mammakarzinompatientinnen.



**Abb. 21:** Kaplan-Meier Diagramm der Leitlinienadhärenz und des OAS

Zusammenfassend wird festgestellt, dass eine leitliniengerechte Therapie zu einem besseren Outcome beim OAS führt. Weitere prognostisch wichtige Parameter sind der Nodalstatus, die Tumorgöße und die histologische Differenzierung des Tumors.

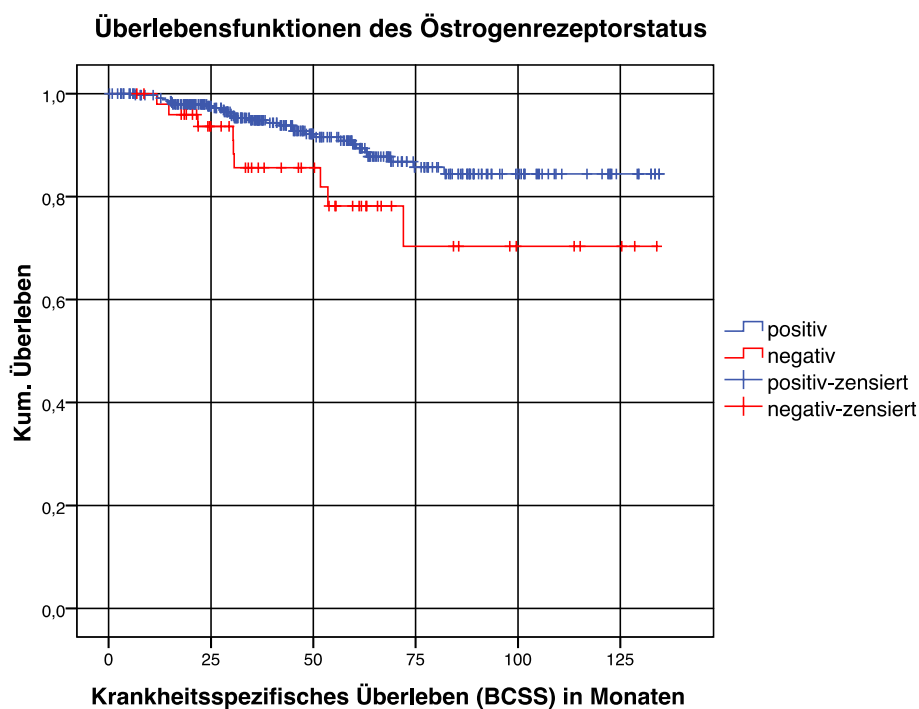
### 3.3.3 Krankheitsspezifisches Überleben

Das BCSS beschreibt die Überlebenszeit von der Diagnose bis zum Tod durch den Tumor. Insgesamt betrifft dies 41 Fälle aus dem gesamten Kollektiv (9%).

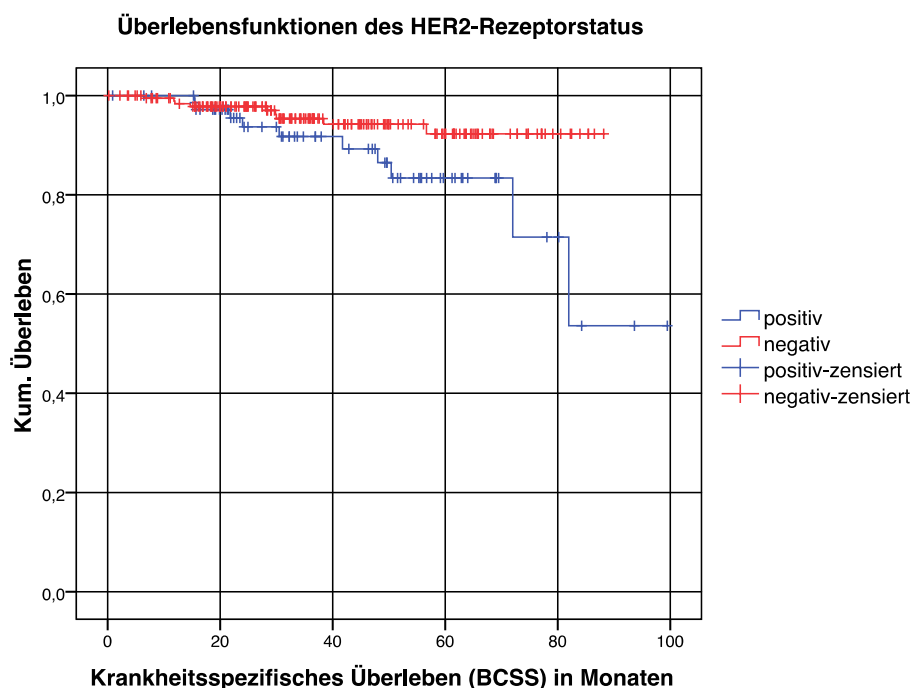
Für das BCSS konnte kein altersabhängiger Einfluss nachgewiesen werden. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ( $p=0,155$ ).

Ein positiver ER-Status hat einen signifikanten Einfluss auf das BCSS verglichen mit HR-negativen Patientinnen ( $p=0,033$ ; Abb.22). Für den PR-Status besteht der gleiche Zusammenhang: Brustkrebspatienten mit einem positiven Status haben einen signifikanten Überlebensvorteil ( $p=0,043$ ).

Der HER2-Status hat ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das BCSS ( $p=0,031$ ). Es ergibt sich wie bereits beim DFS und OAS ein identisches Bild. Ein negativer HER2-Status geht mit einem Überlebensvorteil einher (Abb.23).

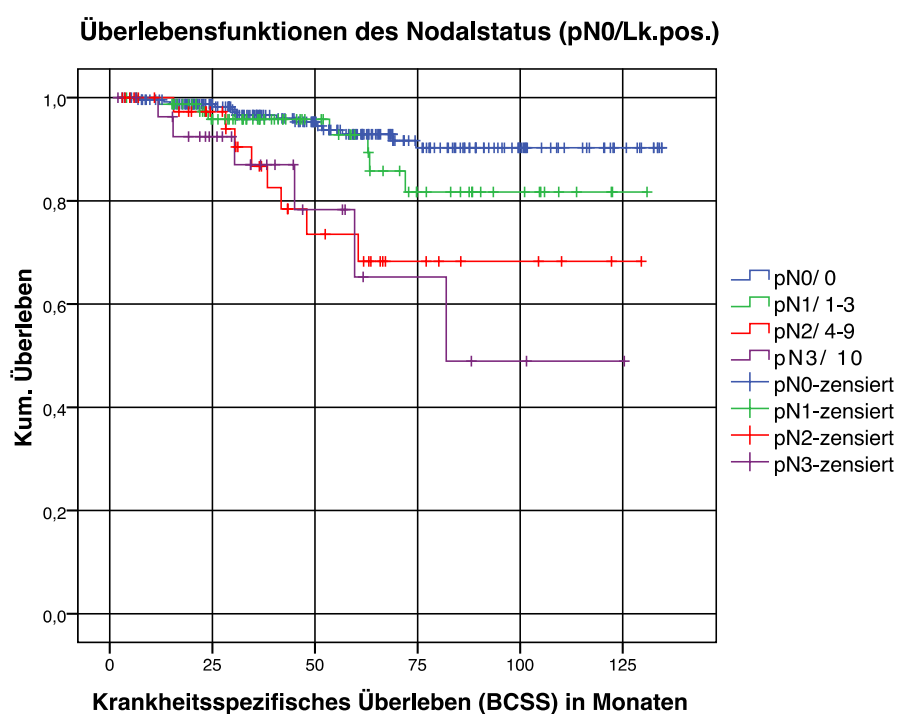


**Abb. 22:** Kaplan-Meier Diagramm des Östrogenrezeptorstatus und des BCSS



**Abb. 23:** Kaplan-Meier Diagramm des HER2-Status und des BCSS

Die bisher prädiktiven histologischen Parameter haben auf das BCSS einen geringen Einfluss. Für das Grading ( $p=0,275$ ) und die Tumorgroße ( $p=0,128$ ) konnte kein Einfluss auf das BCSS nachgewiesen werden. Nur der Nodalstatus bleibt ein relevanter Faktor. Er ist der einzige Parameter, der einen signifikanten Einfluss auf das BCSS hat ( $p=0,001$ ). Grundsätzlich haben Patientinnen mit einem negativen Nodalstatus ein besseres Outcome (Abb.24). In Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten nimmt die Überlebenswahrscheinlichkeit ab. Bei mehr als 10 befallenen Lymphknoten beträgt die mediane Überlebenszeit etwa 82 Monate. Das Ergebnis ist signifikant ( $p<0,001$ ). Tabelle 16 zeigt die paarweise Auswertung.

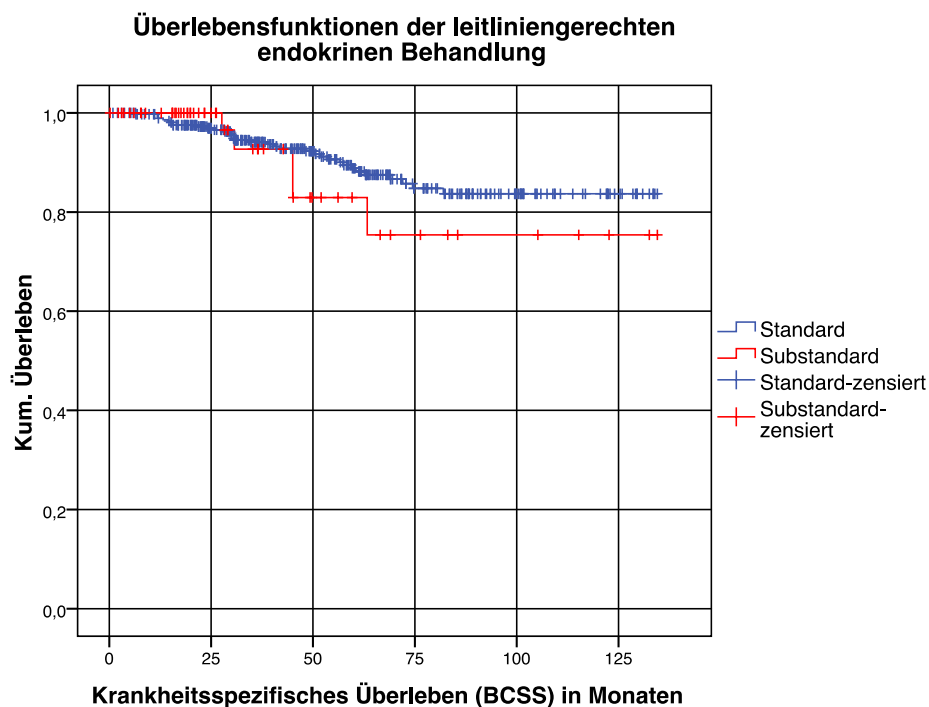


**Abb. 24:** Kaplan-Meier Diagramm des Nodalstatus und des BCSS

pN/LK pos./ Log-Rank	pN0	pN1 (1-3)	pN2 (4-9)	pN3 (≥10)
<b>pN0</b>	-	0,270	<0,001	<0,001
<b>pN1 (1-3)</b>	0,270	-	0,070	0,022
<b>pN2 (4-9)</b>	<0,001	0,070	-	0,645
<b>pN3 (≥10)</b>	<0,001	0,022	0,645	-

**Tab. 16:** Log-Rank-Test für den Nodalstatus in Stadien (BCSS), paarweise ausgewertet

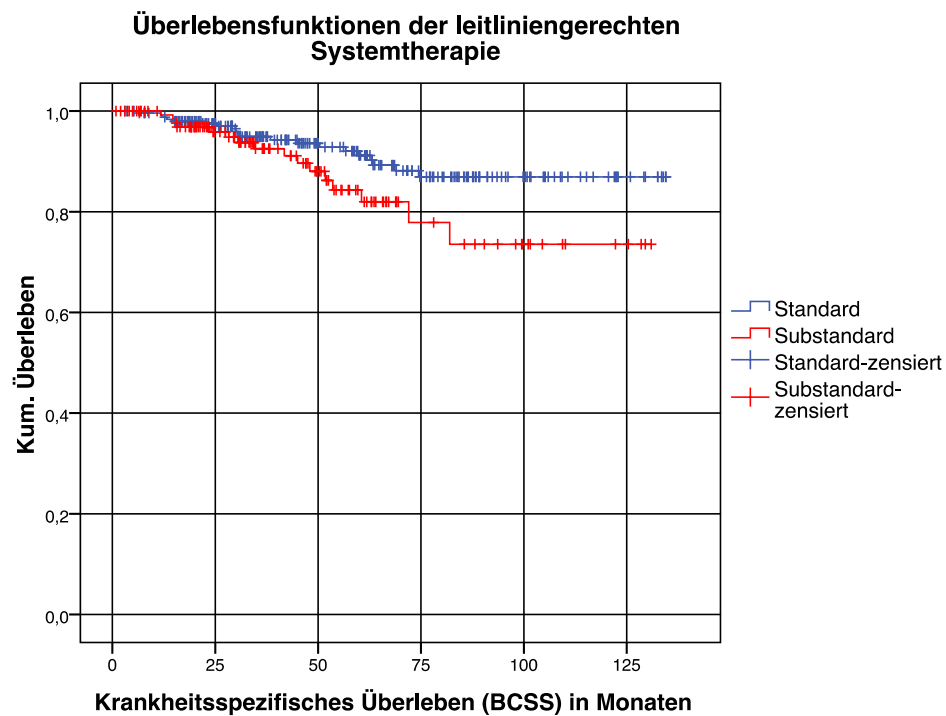
Die adjuvante Therapie hat insgesamt einen begrenzten Einfluss auf das BCSS. Den größten Einfluss hat eine Operation. Operierte Frauen haben einen Überlebensvorteil gegenüber nicht operierten Patientinnen ( $p=0,024$ ). Bezüglich der Operationsmethode haben Frauen, die brusterhaltend operiert wurden, ein besseres Outcome als mastektomierte Frauen. Die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit haben nicht operierte Brustkrebspatientinnen. Eine optimale HT bleibt ohne Einfluss auf das BCSS (Abb.25). Zwar ist aus dem Kaplan-Meier Diagramm ein geringfügiger Trend für optimal behandelte Patienten ersichtlich, im Log-Rank-Test ist das Ergebnis jedoch nicht signifikant ( $p=0,457$ ).



**Abb. 25:** Kaplan-Meier Diagramm der leitliniengerechten Hormontherapie und des BCSS

Die systemische Therapie ist die einzige Modalität, die das BCSS ansatzweise beeinflusst. Das Ergebnis ist zwar nicht signifikant ( $p=0,065$ ), es konnte jedoch ein Trend ermittelt werden. Patienten, die eine systemische Therapie nach den aktuellen Empfehlungen erhielten, haben ein besseres Outcome als Brustkrebspatientinnen, die suboptimal therapiert wurden. Abbildung 26 zeigt das zugehörige Kaplan-Meier Diagramm.

Eine RT bleibt ohne Wirkung auf das BCSS ( $p=0,230$ ). Nach einem gleichsinnigen Verlauf über die ersten 35 Monate divergieren die Kurven mit einem Vorteil für bestrahlte Patienten (Abb.27).

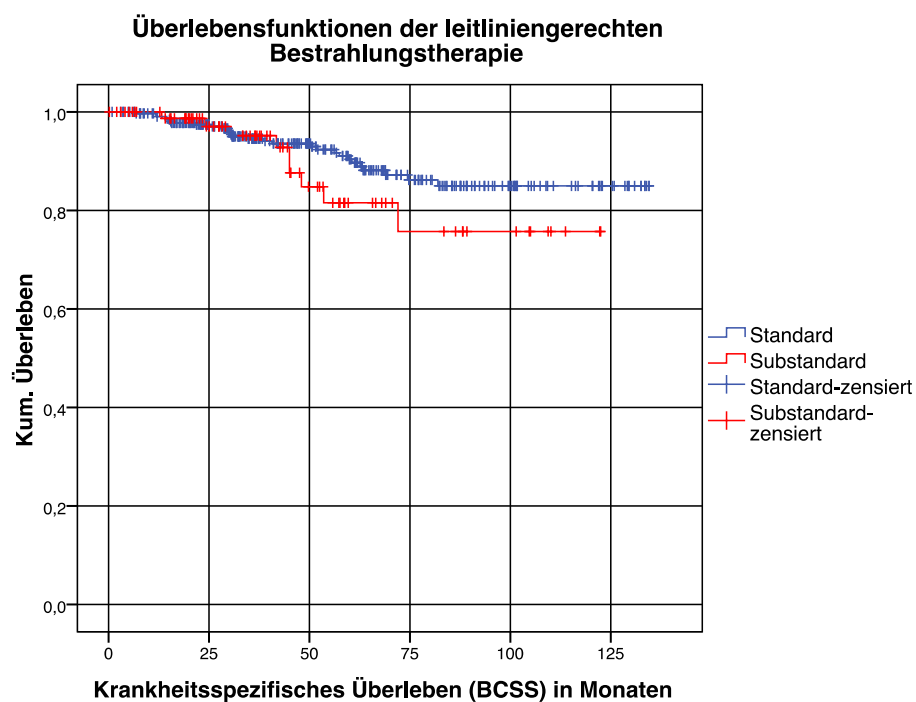


**Abb. 26:** Kaplan-Meier Diagramm der leitlinien-gerechten Systemtherapie und des BCSS

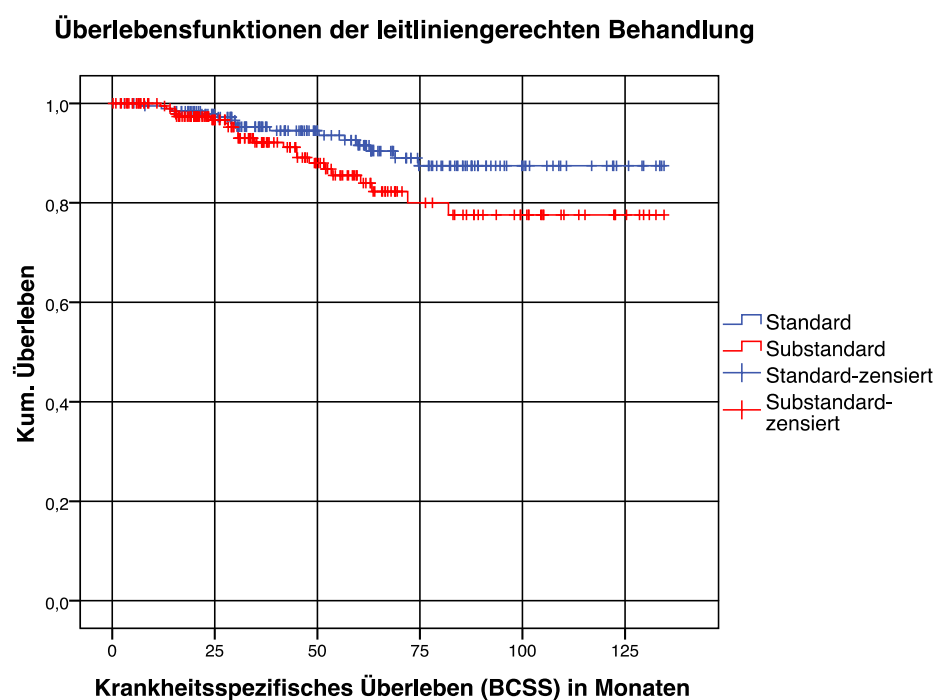
In den bisherigen Abschnitten konnte gezeigt werden, dass das BCSS von mehreren Faktoren beeinflusst wird. Dabei sind vor allem der Nodal- und HR-Status besondere Prädiktoren. Andere histopathologische Parameter sind nicht relevant.

Die wichtigste Therapiemodalität mit Einfluss auf das BCSS ist die Operation. Andere Schritte der adjuvanten Therapie verändern das BCSS nicht signifikant. Lediglich eine optimale systemische Therapie zeigt ansatzweise einen positiven Einfluss.

Die Leitlinienadhärenz bei der adjuvanten Therapie bekräftigt dieses Ergebnis: Patienten, die eine optimale Standardtherapie erhielten, haben einen Überlebensvorteil (Abb.28). Dieses Ergebnis ist allerdings nicht signifikant ( $p=0,070$ ), kann aber als Trend gewertet werden. Es ist zu berücksichtigen, dass nur in 41 Fällen ein tumorassoziierter Tod eintrat, während beim OAS alle 176 Fälle todesursachenunabhängig in die Berechnungen einbezogen werden. Dies kann die nicht signifikanten Ergebnisse beim BCSS erklären.



**Abb. 27:** Kaplan-Meier Diagramm der leitlinien-  
gerechten Bestrahlungstherapie und des BCSS



**Abb. 28:** Kaplan-Meier Diagramm der  
Leitlinienadhärenz und des BCSS

### 3.4 Cox-Regressionsanalyse

Die Cox-Regressionsanalyse untersucht den Einfluss mehrerer Faktoren auf eine Zielvariable. Für die drei Beobachtungszeiträume wurden die jeweils sieben signifikantesten Variablen untersucht. Das Ergebnis wird in tabellarischer Form präsentiert. Die Tabellen zeigen die Variablen, die Signifikanz, die Hazard Ratio oder auch das relative Risiko und dessen 95%-Konfidenzintervall. Liegen dessen unterer und oberer Wert über 1 oder darunter, so kann von einem signifikanten Einfluss ausgegangen werden. Divergieren beide Werte stark, sollten sie kritisch hinterfragt werden. Anhand des Hazard Ratio kann das Risiko gegenüber einer Vergleichsgruppe angegeben werden.

#### 3.4.1 Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben

Für das DFS lagen insgesamt 57 Fälle (12,6%) vor, für die das Ereignis „Rezidiv“ eintrat. Tabelle 17 zeigt die Daten.

Variable	Signifikanz	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	
<b>1 Operation</b>	0,875	0,950	0,501	1,8
<b>2 Strahlentherapie</b>	0,114	0,616	0,337	1,123
<b>3 ER-Status</b>	0,033	2,196	1,067	4,518
<b>4 PR-Status</b>	0,272	1,434	0,754	2,727
<b>5 Histolog. Grading</b>	0,514	1,159	0,743	1,808
<b>6 Tumorgröße</b>	0,206	1,311	0,862	1,994
<b>7 Nodalstatus</b>	0,007	1,451	1,109	1,9

**Tab. 17:** Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben

Nach der multivariaten Analyse verbleiben zwei Prädiktoren, die bereits univariat schon signifikant waren: der ER- und der Nodalstatus. Die übrigen Variablen haben im multivariaten Modell keinen relevanten Einfluss.

Die Hazard Ratio für den ER-Status beträgt 2,196. Dies bedeutet, dass das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken, mehr als doppelt so hoch für eine ER-negative Patientin ist wie für eine ER-positive Patientin.

Für den Nodalstatus ist die Risikosteigerung etwas geringer. Eine Patientin mit nodalpositivem Befund hat ein 1,45-fach höheres Risiko an einem Rezidiv zu erkranken. Dies entspricht einer Erhöhung um 45%.

Die Strahlentherapie war in der univariaten Untersuchung ein signifikanter Einflussfaktor auf das DFS. In der multivariaten Analyse besteht dieser Zusammenhang nicht mehr. Das Risiko an einem Rezidiv für bestrahlte Patienten zu erkranken ist um das 0,616-fache niedriger. Das bedeutet, dass die Rezidivrate durch eine Radiatio um etwa 39% gesenkt wird. Dieses Ergebnis ist nicht signifikant.

### 3.4.2 Cox-Regression für das Gesamtüberleben

Während des Beobachtungszeitraumes für das OAS trat in insgesamt 135 Fällen das Ereignis „Tod“ ein. Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse.

Variable	Signifikanz	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	
<b>1 Operation</b>	0,710	0,684	0,093	5,045
<b>2 Alter</b>	0,014	1,360	1,065	1,737
<b>3 Systemtherapie-Standard</b>	0,749	1,093	0,633	1,890
<b>4 Strahlentherapie-Standard</b>	0,591	1,141	0,706	1,844
<b>5 Leitlinienadhärenz</b>	0,077	0,598	0,338	1,058
<b>6 Tumorgröße</b>	0,039	1,297	1,013	1,659
<b>7 Nodalstatus</b>	0,067	1,198	0,987	1,453

**Tab. 18:** Cox-Regression für das Gesamtüberleben

Für das OAS sind das Alter und die Tumorgröße wichtige Einflussfaktoren. Beide Kovariaten sind in der uni- und multivariaten Überlebensanalyse signifikante Größen. Je älter die Patientin ist, desto größer ist das Risiko vorzeitig zu versterben. Gegenüber der jüngsten Patientengruppe ist das Risiko 1,36-fach erhöht.

Patientinnen, die einen Tumor größer als 2 Zentimeter aufweisen ( $>pT1$ ), haben ein etwa 1,3-fach höheres Risiko zu versterben. Die Tumorgröße bleibt damit ein hoch relevanter Prädiktor.

Für den Nodalstatus, der univariat wichtig war, besteht ein Trend in der Cox-Regressionsanalyse. Das Risiko, vorzeitig zu versterben, ist für nodalpositive Patientinnen 1,2-fach erhöht (20%).

Während die Therapiemodalitäten in der multivariaten Analyse nicht signifikant sind, besteht für eine hohe Leitlinienadhärenz bei der adjuvanten Therapie ein Trend ( $p=0,077$ ). Leitliniengerecht behandelte Patienten haben einen Überlebensvorteil von etwa 40% (HR: 0,598) gegenüber suboptimal behandelten Frauen.



### 3.4.3 Cox-Regression für das krankheitsspezifische Überleben

Die Fallzahl für das BCSS ist mit 18 Ereignisfällen (4%) gering. 230 Fälle (50,9%) sind zensiert und werden nicht berechnet. Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse.

Variable	Signifikanz	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	
<b>1 Operation</b>	0,058	3,68	0,956	14,165
<b>2 Systemtherapie Standard</b>	0,908	0,881	0,103	7,558
<b>3 Leitlinienadhärenz</b>	0,736	1,443	0,172	12,139
<b>4 ER-Status</b>	0,920	0,710	0,161	3,460
<b>5 PR-Status</b>	0,205	0,747	0,659	7,035
<b>6 HER2-Score</b>	0,222	0,502	0,166	1,519
<b>7 Nodalstatus</b>	0,058	1,493	0,987	2,259

**Tab. 19:** Cox-Regression für das krankheitsspezifische Überleben

Im Cox-Modell für das BCSS ergibt sich für die multivariate Untersuchung kein signifikanter Einflussfaktor. Der univariat wichtige HR-Status ist ohne Relevanz. Für zwei Variablen kann ein Trend gezeigt werden. Einerseits der Faktor „Operation“ andererseits der Nodalstatus. Letzterer geht mit einem erhöhten Risiko am Mammakarzinom zu versterben einher, wenn mehrere Lymphknoten befallen sind (pN+). Das relative Risiko ist gegenüber nodalnegativen Patienten 1,493-fach erhöht.

Eine Operation hat keinen signifikanten Einfluss auf das BCSS. Für nicht operierte Frauen ist das Risiko 3,68-fach für einen tumorassoziierten Tod erhöht. Die Streubreite des 95%-Konfidenzintervalles ist zu beachten.

Alle übrigen Therapiemodalitäten oder prognostischen Faktoren sind in der Cox-Reggressionsanalyse ohne signifikanten Einfluss.

### 3.5 Zusammenfassung

In den vorangegangenen Abschnitten konnte der Einfluss von prognostischen Parametern und verschiedenen Modalitäten der adjuvanten Therapie auf die spezifischen Überlebensformen gezeigt werden.

Besonders relevante Faktoren sind der Nodalstatus und die Tumorgroße. In fast allen spezifischen Beobachtungszeiträumen haben diese beiden Faktoren einen signifikanten Einfluss. Ferner ist das Grading für das DFS wichtig. Sowohl für das DFS, als auch für das BCSS ist der HR-Status von Bedeutung.

Die adjuvanten Therapiemodalitäten haben unterschiedliche Auswirkungen auf das Überleben. Eine optimale Strahlentherapie hat einen signifikant positiven Einfluss auf das DFS bei älteren Patientinnen. Für das BCSS wurde für eine leitlinienkonforme, systemische Therapie ein Trend zugunsten optimal behandelter Patienten nachgewiesen.

Das OAS wird signifikant durch alle adjuvanten Therapiemodalitäten beeinflusst, sodass ein Überlebensvorteil für ältere Brustkrebspatientinnen festgestellt wurde. Eine hohe Leitlinienadhärenz führt zu einem besseren Outcome. Dieser Aspekt ist deshalb interessant, weil älteren Brustkrebspatientinnen insgesamt weniger Therapien angeboten werden als jüngeren Patientinnen. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit sollte älteren Brustkrebspatientinnen auf jeden Fall eine RT und eine HT empfohlen werden. Deren Nebenwirkungen sind überschaubar und der positive Einfluss auf das Überleben ist groß. Darüber hinaus kann die Applikation einer Systemtherapie (HT und CT) zur Verbesserung des BCSS und OAS führen. Allerdings sind in dieser Patientengruppe die zu erwartenden Komplikationen durch die CT deutlich größer.

Die Entscheidung für eine adjuvante Therapie bei älteren Patientinnen mit Mammakarzinom kann mit dem positiven Effekt, der hier gesehen wurde, begründet werden. Zu berücksichtigen sind aber der aktuelle Gesundheitsstatus und individuelle Wünsche der betroffenen Frauen.

---

## 4. Diskussion

Die Auswertung der Daten dieser Kohorte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und dem Cox-Modell haben gezeigt, dass es Prädiktoren gibt, die die Überlebenszeit signifikant verändern. Der Einfluss adjuvanter Therapiemodalitäten bei Brustkrebs und deren leitliniengerechter Einsatz bei älteren Patientinnen soll in den nächsten Abschnitten nun mit der aktuellen Literatur verglichen und diskutiert werden.

In unserer retrospektiven Studie wurden Patientinnen untersucht, die deutlich älter als 70 Lebensjahre sind. In der Literatur beziehen sich viele Studien auf ein jüngeres Patientenkollektiv und die Altersdefinition variiert stark. Während einige Autoren bereits ab 55 Lebensjahren von einer älteren Patientin sprechen [100], werden diese in anderen Studien erst ab 70 oder 80 als „älter“ definiert [73, 101]. Den Cut-Off bei 75 Lebensjahren zu setzen macht dabei Sinn, da inzwischen viele Patientinnen noch älter werden.

Ältere Patienten werden oft von klinischen Studien ausgeschlossen oder sind in diesen unterrepräsentiert, woraus eine limitierte, unzureichende Datenlage resultiert [70, 102]. Obwohl bekannt ist, dass gerade in dieser Altersgruppe das Brustkrebsrisiko und die Inzidenz stark erhöht sind, werden diese Patienten oft nicht berücksichtigt [1, 10, 103]. Die Gründe dafür sind zahlreich. Ein Hauptgrund für den zurückhaltenden Einsatz von Therapien und dem Ausschluss von älteren Brustkrebspatientinnen in wissenschaftlichen Studien ist die Annahme, dass von einer erhöhten Toxizität und Komplikationsrate ausgegangen wird [87]. Ein weiterer Grund ist die Multimorbidität. Bei älteren Patientinnen liegen häufig mehrere behandlungsbedürftige Nebenerkrankungen vor, die zu einem geringeren Ansprechen und unerwünschten Nebenwirkungen während der Therapie führen können [104]. Daneben konnten für den restriktiven Einsatz auch der allgemeine Gesundheitsstatus, eine schwächere Unterstützung durch das soziale Umfeld und eine geringere Lebenserwartung als weitere Ursachen ausgemacht werden [100, 103-105]. Die Lebenserwartung gewinnt zunehmend an Bedeutung: Eine heute 70-jährige Patientin hat eine Lebenserwartung von mehr als 15 Jahren und kann daher von einer leitliniengerechten Behandlung profitieren [101]. Aus der obigen Problematik lassen sich schwerlich eindeutige Empfehlungen für die Behandlung älterer Brustkrebspatientinnen ableiten. Kernpunkt dieser Arbeit ist es darzustellen, welche adjuvanen Therapiemodalitäten das Überleben beeinflussen.

In der Auswertung konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an Behandlungen und die Leitlinienadhärenz mit steigendem Alter abnehmen. Hancke et al. sehen diesen Zeitpunkt, an dem ältere Patientinnen mit Brustkrebs zurückhaltender behandelt werden und die Leitlinien weniger eingehalten werden, um das 70. Lebensjahr [70]. Grundsätzlich gilt: Alter ist keine Kontraindikation für den Einsatz von Operation, CT oder RT [10, 106].

Dennoch bleibt das Alter ein signifikanter Einflussfaktor auf die Therapieentscheidungen. Die multivariate Überlebensanalyse des OAS hat gezeigt, dass das Alter entscheidend für die Prognose ist. Das Ergebnis ist nicht unerwartet, da eine 80-Jährige Patientin eine geringere Lebenserwartung als eine 70-Jährige Patientin hat.

#### 4.1 Operation

Eine Operation bringt einen Überlebensvorteil, unabhängig davon, ob brusterhaltend oder radikal operiert wurde. Dies konnte anhand der Auswertung vor allem für das OAS und das BCSS gezeigt werden. Da das Alter allein keine Kontraindikation für eine Operation ist und auch von älteren Patientinnen gut toleriert wird, sollte sie bei Brustkrebspatientinnen höheren Alters empfohlen werden [106]. Ältere Brustkrebspatientinnen stellen die ideale Gruppe für eine Behandlung mit der minimal-invasiven, brusterhaltenden Tumorchirurgie dar; auch in Hinsicht auf mögliche Komplikationen bei größeren Eingriffen [107]. Verglichen mit jüngeren Patienten geht eine BEO bei einer gesunden älteren Patientin mit keinem erhöhten Risiko für Komplikationen einher [108]. Dennoch werden ältere Patienten seltener operiert als jüngere Frauen, häufig aufgrund von Nebenerkrankungen, die die Operabilität und Compliance einschränken [109, 110]. Bouchardy et al. zeigten, dass ältere Brustkrebspatientinnen seltener eine BET erhielten als jüngere, obwohl für  $\geq 80$ -Jährige eine BET zu einer besseren 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit als eine alleinige Mastektomie führte [73, 111].

Eucker et al. führen mehrere Studien auf, in denen die Ergebnisse nach BET mit denen nach Mastektomie verglichen wurden. Dabei kommen sie zu dem Schluss, dass nach durchgeführter BEO eine adjuvante Radiatio sehr empfehlenswert ist. Es wird demgegenüber der Vorteil einer einmaligen Mastektomie aufgeführt [103]. Weitere Studien untersuchten den Unterschied zwischen alleiniger BEO und BET. In einer Metaanalyse von Vinh-Hung konnte bei Verzicht auf eine Bestrahlung nach BEO ein dreifach höheres Risiko für ein Lokalrezidiv bei den Patienten gezeigt werden, die keine adjuvante Bestrahlung erhielten [112]. Allerdings

wurden in wenigen Studien Patienten über 70 Jahre berücksichtigt. Viele Mammakarzinompatientinnen wurden aufgrund eines höheren Alters aus den Studien ausgeschlossen.

In einer Arbeit von Lavelle et al. wurden nur 34% der über 85-Jährigen operativ versorgt, während 86% der Patientinnen zwischen 65 und 69 Jahren operiert wurden. Die Gründe dafür sind unterschiedlich. Ein direkter Zusammenhang zu Komorbiditäten konnte in der Studie nicht nachgewiesen werden [75, 113]. In einer aktuellen Studie wurden 800 Patientinnen, die älter als 75 Jahre waren, zwischen 2010 und 2013 untersucht. Bezüglich der Operation kommen die Autoren zu dem Schluss, dass ältere Patienten zwischen 75 und 84 Jahren aufgrund ihres reduzierten Gesundheitsstatus seltener operiert werden. Bei den über 85-Jährigen sinken die Operationsraten unabhängig vom Gesundheitsstatus, also auch bei gesunden Frauen [114].

In dieser Arbeit konnte für operierte Frauen ein deutlicher Überlebensvorteil gezeigt werden. Im Gegensatz zu Hancke et al. konnte ein signifikanter Einfluss einer Operation auf das OAS und das BCSS gezeigt werden [70]. Das DFS wird nicht beeinflusst.

Hinsichtlich der Operationsmethode kann die allgemeine Auffassung in der Fachliteratur bestätigt werden. Die BEO plus nachfolgende Bestrahlung führt bei allen Überlebenszeiten zu einem Vorteil gegenüber mastektomierten Patienten. Es sollte allerdings bedacht werden, dass die Indikationen für BEO und Mastektomie unterschiedlich sind und korrekterweise nicht auf einer Ebene miteinander verglichen werden dürfen. Letztendlich ändert dies aber nichts an der Aussage, dass eine BEO mit adjuvanter Bestrahlung einer alleinigen Mastektomie mit oder ohne Bestrahlung überlegen ist [73].

Bei der Behandlung befallener, axillärer Lymphknoten wird die minimal-invasive Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) einer ausgedehnteren axillären Dissektion vorgezogen, da die Lebensqualität nach letzterer besonders für ältere Patientinnen häufig durch Armbeschwerden oder funktionelle Probleme reduziert ist [63]. Die Datenlage für Patienten über 70 Jahre ist auch hier limitiert, um einheitliche Leitlinien festlegen zu können.

## 4.2 Strahlentherapie

Es konnte gezeigt werden, dass eine leitliniengerechte RT zu einer signifikant besseren Überlebenswahrscheinlichkeit führt. Sowohl das DFS als auch das OAS sind bei bestrahlten Patienten zugunsten einer längeren Überlebenszeit verändert. Das OAS kann durch eine postoperative RT fast verdoppelt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind allesamt vergleichbar mit Angaben in der Literatur. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante RT zu einer niedrigeren Rezidivrate nach brusterhaltender Chirurgie führt [115]. Vinh-Hung et al. fanden heraus, dass das Weglassen einer RT nach Operation zu einem Anstieg der Mortalität um 8,6% führte [116]. Ring et al. sahen in der Oxford-Analyse ebenfalls einen Vorteil bei der adjuvanten Bestrahlung. Allerdings ist die Reduktion des Lokalrezidivrisikos bei älteren Patienten deutlich geringer als bei jüngeren Patientinnen (11% bei >70-Jährigen vs. 22% bei >50-Jährigen). Weiterhin profitieren ältere Patienten von der gesamten Behandlung weniger als jüngere Vergleichsgruppen [117].

In der Studie von Hughes wurden HR-positive und nodalnegative Brustkrebspatientinnen, bei denen ein kleiner Tumor (pT1) diagnostiziert wurde, beobachtet. Es wurden zwei Gruppen untersucht: eine, die nach BEO nur mit Tamoxifen behandelt wurde, und eine Vergleichsgruppe, die nach BEO neben Tamoxifen zusätzlich bestrahlt wurde. Bei gleichem Outcome für das BCSS und OAS war die lokoregionäre Rezidivrate für die erste Gruppe nach 10 Jahren leicht erhöht (90 vs. 98% rezidivfreie Patienten) [118].

In einer Kohortenstudie konnte nachgewiesen werden, dass eine RT nach Operation zu einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos von 15,4 % führt [103, 116].

In einer von der EBCTCG veröffentlichten Metaanalyse wurden 10.801 Frauen mit negativem und positivem Nodalstatus auf die 10-Jahres Lokalrezidivrate und die 15-Jahres krankheitsspezifische Mortalitätsrate bei BEO mit und ohne Bestrahlung untersucht. Dabei konnte altersabhängig neben einer Reduktion des Lokalrezidivrisikos von 8,9% (BEO+RT vs. BEO: 8,8% vs. 17,7%) auch eine Risikoreduktion für die mammarkarzinomspezifische Mortalität ermittelt werden. Verglichen dazu lag die Reduktion in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen bei 14,2% vs. 28,3% [77].

In den Arbeiten von Hughes und Fyles wurden brusterhaltend operierte Krebspatientinnen mit Tamoxifen ± RT hinsichtlich der 5-Jahres-Lokalrezidivrate untersucht. Beide kommen zu dem Schluss, dass eine HT mit zusätzlicher RT zu einer signifikanten Reduktion des lokalen und axillären Rezidivrisikos bei nodalnegativen Brustkrebspatientinnen mit kleinen und hormonsensitiven Tumoren führt [80, 118].

In einer anderen Studie konnte nachgewiesen werden, dass der Verzicht auf eine postoperative Bestrahlung zu einem signifikant schlechteren Ergebnis bezüglich des DFS und BCSS, sowie des OAS führt. Bei älteren Patienten über 75 Jahren wird vor allem das OAS und das BCSS beeinflusst [119].

Eine RT mit lokaler Dosisaufsättigung, der sogenannten Boost-Bestrahlung, kann bei Patientinnen mit einem Alter über 70 Jahre unter Abwägung der Komplikationen erwogen

werden, wobei die relative Risikoreduktion für ein Lokalrezidiv bei älteren Patienten identisch mit jüngeren Vergleichsgruppen ist, während die absolute Risikoreduktion schlechter ausfällt [81, 103].

Laut den neuesten Erkenntnissen der EBCTCG von 2014 führt eine Bestrahlung nach Mastektomie und axillärer Lymphonodektomie bei nodalpositiven Patientinnen zu einer Reduktion des Lokalrezidivrisikos und zu einer Verbesserung des BCSS. Eine Radiatio nach Mastektomie sollte daher bei Frauen mit einem hohen Rezidivrisiko (pT3/4 oder pN+) empfohlen werden [120]. Obwohl laut Smith et al. nur etwa 50% der Patientinnen mit „high-risk“-Tumoren und einem Alter über 66 Jahren eine Bestrahlung nach Mastektomie erhalten, konnte im Gegensatz zur Gruppe mit niedrigem und intermediärem Rezidivrisiko ein Überlebensvorteil beim DFS und OAS gezeigt werden. Daher sollte sie auch für diese Patientengruppe empfohlen werden [71, 78, 82].

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten zeigen, dass das Überleben signifikant durch eine RT beeinflusst wird. Die Applikationsrate nimmt aber mit steigendem Alter ab. Häufig werden ältere Patientinnen mit weniger aggressiven Therapien behandelt, wenn diese durch Krankheit oder Nebenerkrankungen vorbelastet sind [71, 121]. Die Ergebnisse korrespondieren mit denen von Hancke et al., die zeigen, dass Patienten mit steigendem Alter weniger Standardtherapien erhalten, und somit eine suboptimale Bestrahlungstherapie zu signifikant geringeren Überlebenszeiten führt [70].

Bei älteren Patientinnen mit einer Lebenserwartung von weniger als fünf Jahren sollte eine individuelle Entscheidung abhängig vom Patientenstatus und –wunsch, sowie zugunsten der lokalen Tumorkontrolle getroffen werden [4]. Die ambulante RT ist nur bei Patienten möglich, die ausreichend mobil sind und für die eine Behandlung zu keiner Mehrbelastung führt [103].

Ring et al. prognostizieren, dass hypofraktionierte Bestrahlungsformen, Teilbrustbestrahlung, intraoperative Radiatio und Brachytherapie in naher Zukunft besonders für ältere Patienten zu einer effektiveren und einfacheren Behandlung führen können [117]. Wildiers et al. postulieren, dass bei der adjuvanten RT besonders Ko-Faktoren wie der Gesundheitsstatus und die Durchführbarkeit der Behandlung, sowie Nebenwirkungen von großer Bedeutung sein werden. Diese sollten bei der Planung der adjuvanten Behandlung einbezogen werden [4].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Alter keine grundsätzliche Kontraindikation für eine RT ist. Ein großer Benefit konnte besonders für brusterhaltend operierte Patientinnen mit kleinen Tumoren [77, 78] und für Frauen mit hohem Rezidivrisiko nach Mastektomie nachgewiesen werden [4, 82]. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit sollte einer älteren Brustkrebspatientin eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen werden.

### 4.3 Endokrine Therapie

Die HT stellt eine weitere, sehr relevante Modalität bei der Behandlung des Mammakarzinoms dar. Während für die RT lediglich Empfehlungen bei der Behandlung älterer Brustkrebspatientinnen bestehen, gibt es für die HT präzise Vorgaben. Eine absolute Indikation ist gegeben, wenn die Patientin einen hormonsensiblen Tumor aufweist oder der HR-Status unbekannt ist. In Fällen, in denen der Tumor nicht hormonsensibel ist, sollte keine Therapie initiiert werden [4, 70]. Ein sehr interessanter und positiver Aspekt beim Einsatz einer HT ist die Tatsache, dass Tumoren bei älteren Patientinnen häufig HR-positiv sind. Verglichen mit einer Gruppe von 55- bis 64-Jährigen (83%), wiesen in der Gruppe der über 85-Jährigen 91% einen hormonsensiblen Status auf [83]. Eine HT sollte auf jeden Fall erwogen werden, falls keine Kontraindikationen bestehen [63]. Es ist daher wenig überraschend, dass sowohl die Applikationsrate von Hormonpräparaten als auch die Leitlinienadhärenz bei der Behandlung mit einer HT hoch ist [70, 122].

Pharmakologisch wird der Einsatz von Tamoxifen, einem selektiven Östrogenrezeptorantagonisten (SERM), von den AI unterschieden. Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga finden bei jüngeren, prämenopausalen Frauen Verwendung.

Die Therapieschemata unterscheiden sich in der Dauer und Reihenfolge der Medikamente. Es gibt folgende Modelle für Behandlungsintervalle innerhalb unserer Auswertung:

- 5 Jahre alleinige Tamoxifentherapie oder alleinige AI-Therapie
- 2 bis 3 Jahre Tamoxifen mit anschließendem Wechsel auf einen AI
- Initialtherapie mit einem AI mit anschließendem Switch auf Tamoxifen.

Die Medikamente unterscheiden sich vor allem im Nebenwirkungsprofil, sowie am metabolischen Angriffspunkt. Die Datenlage zu beiden Medikamenten ist unterschiedlich. Für Tamoxifen liegen Untersuchungsdaten von mehr als 20 Jahren vor [10], während für die AI die Untersuchung der Langzeit-Effekte und des Einsatzes bei älteren Patientengruppen noch fehlen [63].

Gajdos et al. zeigten in ihrer Studie mit 1126 Patienten, dass 57% der älteren Frauen (n=206) mit Tamoxifen behandelt wurden, während von den jüngeren Frauen nur 36% (n=920) diese Therapie erhielten. Weiterhin stellten sie fest, dass eine Tamoxifentherapie zu einer signifikanten Reduktion des lokalen und regionalen Rezidiv- und Metastasenrisikos führt [122]. Die EBCTCG konnte einen altersunabhängigen Reduktionseffekt von Tamoxifen auf die Mortalität im Beobachtungszeitraum über fünf Jahre von 31% gegenüber einer Kontrollgruppe nachweisen, die nicht mit Hormonderivaten behandelt wurde [92]. In einer aktuellen Studie von Davies et al. wurde untersucht, ob eine verlängerte Tamoxifentherapie



über zehn Jahre anstatt der üblichen fünf Jahre eine Reduktion der Mortalität und des Rezidivrisikos bewirkt. Sie kommen zu dem Schluss, dass eine längere Behandlung über zehn Jahre zu einer Halbierung der Mortalitätsrate nach Diagnose führt [123]. Tamoxifen geht mit einem Überlebensvorteil auch für ältere Patienten einher, selbst wenn diese die Therapie nur ein Jahr lang durchführen [10, 101].

AI stellen eine weitere Variante der adjuvanten HT dar. In der ATAC-Studie wurden Patienten mit Anastrozol oder Tamoxifen allein oder in Kombination behandelt und im Follow-up hinsichtlich des DFS, BCSS, des OAS und unter anderem auf das Risiko für einen kontralateralen Tumor untersucht [85]. Dabei zeigte sich, dass Anastrozol einen signifikanten Vorteil beim DFS gegenüber Tamoxifen bei hormonsensiblen Tumoren aufweist [124-126]. Ein weiterer Vorteil gegenüber einer alleinigen Tamoxifentherapie konnte beim Switch einer initialen Tamoxifentherapie auf einen AI nach zwei bis drei Jahren gesehen werden. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil beim DFS [127, 128].

Während in der älteren Literatur überwiegend über einen signifikanten Vorteil beim DFS mit AI berichtet wird, zeigen neueste Untersuchungen, dass auch das OAS durch einen Wechsel von Tamoxifen auf Anastrozol positiv beeinflusst wird [86, 129]. Es konnte bisher weder für Tamoxifen noch für einen AI ein signifikanter Einfluss auf das OAS nachgewiesen werden [63].

In weiteren Studien wurden AI und ihr Effekt auf das Überleben im Vergleich zu Tamoxifen untersucht. In der MA.17-Studie wurden 5187 Patientinnen untersucht, die nach fünf Jahren Tamoxifentherapie Letrozol erhielten. Die Kontrollgruppe bekam ein Placebo-präparat. Die Autoren empfehlen älteren Patienten mit Brustkrebs nach fünfjähriger Tamoxifentherapie Letrozol zu verordnen, da hierdurch das DFS und das OAS besonders bei nodalpositiven Patientinnen signifikant verbessert wird. Hinsichtlich der Toxizität und der Veränderung der Lebensqualität konnte kein Unterschied zur Kontrollgruppe über 70 Jahre gefunden werden [130].

Die Nebenwirkungen, Komorbiditäten und der allgemeine Gesundheitsstatus sind wichtige Faktoren, die bei der korrekten Auswahl der Medikamente von Bedeutung sind. Die Nebenwirkungsprofile für AI und Tamoxifen unterscheiden sich deutlich. Tamoxifen kann Endometriumkarzinome verursachen und erhöht das Risiko für thromboembolische oder zerebrovaskuläre Komplikationen. Insgesamt wird Tamoxifen als adjuvante HT gut vertragen [10, 101]. Auch wenn das Risiko, an den Komplikationen zu versterben, erhöht ist, steht dies in keiner Relation zur Reduktion der Mortalität durch einen kontralateralen Brustkrebs oder durch kardiovaskuläre Ursachen [131]. Gegebenenfalls könnte eine geringere Dosis zur

selben Wirkung und geringeren Nebenwirkungen bei älteren Patientinnen führen, weil deren Metabolismus verlangsamt ist [131, 132].

Aromatasehemmer weisen ein anderes Nebenwirkungsprofil auf. Thromboembolische Komplikationen sind seltener [10, 63, 133]. Vielmehr stehen muskuloskelettale Probleme neben einem deutlichen Knochenmasseverlust und damit einer medikamentös-induzierten Osteoporose im Vordergrund [133]. Besonders für ältere Patientinnen sollten diese Komplikationen in die Entscheidung über eine adjuvante Therapie einbezogen werden, da Frakturen im hohen Alter, die durch eine Osteoporose begünstigt werden, nicht nur mit einem Mobilitäts-, sondern häufig auch mit einem Unabhängigkeitsverlust einhergehen [63, 133, 134].

Die Entscheidung für den Einsatz einer HT sollte von den Nebenwirkungen, den individuellen Wünschen der Patientin und dem allgemeinen Gesundheitsstatus abhängig gemacht werden. Sowohl Tamoxifen als auch AI haben einen signifikant positiven Einfluss auf das DFS. Die individuelle Risikoevaluation sollte vorab präzise erfasst werden, da eine Verschlimmerung der Beschwerden ein häufiger Grund für einen Therapieabbruch ist [127].

Zu Anfang sollte die adjuvante HT mit einem AI oder Tamoxifen allein begonnen werden. Eine Empfehlung für den Switch des Medikamentes kann im Verlauf der Behandlung abgegeben werden. Mehrere Autoren empfehlen nach initial zwei- bis dreijähriger Tamoxifentherapie den Wechsel auf AI, um einerseits das OAS und das DFS zu verlängern, andererseits das Nebenwirkungsspektrum zu verringern [10, 62, 134, 135]. Kritisch ist hier anzumerken, dass ältere Patientinnen (>70 Jahre) in diesen Studien unterrepräsentiert sind [63]. Eine verlängerte adjuvante HT wie bei Muss et al. wäre ebenfalls denkbar, da keine erhöhte Toxizität bei gleichbleibender Lebensqualität nachgewiesen werden konnte. Nach fünf Jahren Tamoxifen wurde hier auf einen AI umgestellt [130]. Eine Entscheidung zugunsten von AI sollte immer berücksichtigen, dass diese gegenüber Tamoxifen zwar eine bessere Effektivität für das DFS haben, die Langzeit-Effekte aber noch nicht hinreichend geklärt sind und Nebenwirkungen besonders für ältere Frauen einen Verlust der Lebensqualität bedeuten [4, 63].

Mehr als 75% der Patienten erhielten in dieser Arbeit eine HT. Zu fast 85% wurde bei den Patienten eine endokrine Therapie leitlinienkonform angewendet. Es konnte kein signifikanter Einfluss einer leitlinienadhärenten HT auf das DFS und BCSS gezeigt werden. Für das OAS konnte ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis entspricht den neueren Quellen, die ebenfalls einen Vorteil einer HT für das OAS, zum Teil auch für das BCSS sehen [123, 129]. Aufgrund der überschaubaren Nebenwirkungen und dem möglichen

Überlebensbenefit empfehlen wir daher älteren Brustkrebspatientinnen eine HT mit Tamoxifen oder einem AI zu verabreichen.

#### 4.4 Chemotherapie

Neben der endokrinen Therapie stellt die CT die zweite Säule der systemischen Behandlung dar. Die CT sollte als eigenständige Modalität in Hinblick auf das Überleben untersucht werden. Eine adjuvante CT kann zu einem Überlebensvorteil führen. In einer Metaanalyse konnte die EBCTCG 2005 diesen Vorteil altersunabhängig nachweisen. Allerdings verringert sich dieser Vorteil mit steigendem Alter. Der Benefit der Patientinnen über 70 Jahre entspricht in etwa dem der Frauen in der Altersgruppe zwischen 50 und 70 Jahre. Es besteht kein signifikanter Unterschied, da nur 4,3% aller Frauen in den Studien älter als 70 Jahre sind, und somit die Fallzahl zu gering ist [70, 117, 123].

Auch wenn ein Überlebensvorteil durch den Einsatz einer CT besteht und die Verträglichkeit gut ist, nimmt die Anzahl behandelter Patientinnen mit zunehmendem Alter ab [136, 137]. In dieser Arbeit wurden von 208 Patientinnen über 80 Jahre nur vier mit einer CT behandelt. Insgesamt waren es nur 39 Fälle (8,6%) im Kollektiv. Auch andere Autoren beschreiben diese Problematik in ihren Arbeiten [70, 73, 122].

In der Literatur finden sich zwei wichtige Aspekte bezüglich der CT und deren Einsatz bei älteren Brustkrebspatientinnen. Mustacchi et al. zeigten, dass die HT bei älteren Patienten die erste Wahl der systemischen Behandlung darstellt, da ältere Frauen überwiegend HR-sensible Tumoren mit einem niedrigen Rezidivrisiko aufweisen [2]. Dem gegenüber verbleibt die Gruppe der HR-negativen Patientinnen, die von einer CT beim OAS vermehrt profitieren können als bei HR-sensiblen Tumoren [87, 105]. Die CT stellt dennoch eine zweitrangige Therapieoption dar, deren limitierender Faktor meistens das Alter oder der allgemeine Gesundheitsstatus der Patientin ist [2]. Da das Alter eine entscheidende Rolle bei der Entscheidung für eine CT spielt und oft als Kontraindikation gesehen wird, ist die Anzahl älterer Patienten in den Studien häufig unterrepräsentiert [51, 70, 90, 117].

Während Hancke et al., ebenso wie die EBCTCG, keinen signifikanten Benefit für ältere Patienten beim DFS und OAS sahen [70, 92], konnte von Giordano et al. eine signifikante Reduktion der Mortalität und ein Vorteil bei über 70-Jährigen für das OAS durch eine CT nachgewiesen werden. Dieser Vorteil konnte allerdings nur bei nodalpositiven Patientinnen gezeigt werden [4, 70, 87]. Diese Ergebnisse wurden in der Studie von Berry et al. bestätigt. Sie zeigten, dass HR-negative Patienten von einer adjuvanten CT profitieren. In drei

verschiedenen Gruppen mit unterschiedlichen Therapieregimen konnte zu einer Vergleichsgruppe HR-positiver Patientinnen ein absoluter Vorteil von 16,7% zu 4,0% beim OAS nachgewiesen werden [89]. Ähnlich wie Berry et al. untersuchte die Gruppe von Elkin et al. den Einfluss einer adjuvanten CT auf das OAS bei älteren, HR-negativen Patientinnen. Beide kommen zu dem Schluss, dass nodalpositive und HR-negative Patienten am meisten von einer CT profitieren [105].

Während bei HR-negativen Tumoren ein signifikanter Vorteil der CT nachgewiesen wurde, ist dieser bei HR-sensiblen Tumoren geringer und weniger offensichtlich [4]. In der Studie von Albain et al. wurde der Einfluss einer anthracyclinhaltigen CT mit Tamoxifen (CAF-T/CAFT) gegenüber einer alleinigen Tamoxifentherapie auf das DFS bei HR-sensiblen und nodalpositiven Frauen untersucht. Die Gruppe, die neben Tamoxifen auch eine CT erhielt, profitierte gegenüber einer alleinigen HT [88]. In einer ähnlichen Studie konnte dieser Vorteil bei Behandlung mit einer Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil-Chemotherapie (CMF) mit Tamoxifen nicht nachgewiesen werden. Ältere Patientinnen über 65 Jahre zeigten eine geringere Compliance, und die Effektivität der Therapie hinsichtlich des DFS war reduziert [138].

In der CALGB/CTSU 49907 von 2006 wurde der Einfluss von Capecitabin (X, n=307, 6 Zyklen) mit dem einer Standardchemotherapie (S, n=326) bei 633 Frauen mit Mammakarzinom verglichen. Die Standardtherapie bestand aus vier Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) oder sechs Zyklen CMF. Die Standardtherapie war der Capecitabintherapie beim 3-Jahres-DFS (X=68% vs. S=85%) und beim OAS (X=85% vs. S=91%) bei Patientinnen über 65 Jahre überlegen. Das Risiko für ein Rezidiv war bei der Capecitabingruppe auf das 2,4-fache, die Mortalitätsrate auf das 2,1-fache erhöht [90, 107]. Obwohl die Behandlung bessere Ergebnisse unter der Standardchemotherapie zeigte, wurde eine größere und bessere Lebensqualität bei der Capecitabingruppe angegeben [107, 139].

Jones et al. verglichen den Effekt von AC als Standardchemotherapie mit Docetaxel und Cyclophosphamid (TC) und kamen zu dem Schluss, dass das TC-Schema zu einem besseren Outcome beim DFS führt, wobei das Nebenwirkungsprofil und die Toxizität zur AC-Therapie unterschiedlich sind. Bei älteren Patientinnen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen könnte das TC-Schema Vorteile hinsichtlich der Verträglichkeit bringen [51, 140].

Die Auswahl der Chemotherapeutika sollte nach Verträglichkeit und Toleranz ausgewählt werden. Ergebnisse wie die der CALGB-Studie zeigen, dass bei gesunden älteren Brustkrebspatientinnen eine Polychemotherapie durchaus anzuraten ist, da sie gegenüber einer Monochemotherapie profitieren können [90, 117, 140]. Eine weitere Studie zeigt, dass die Toxizität weniger vom Alter sondern von den Nebenerkrankungen abhängt [141].

In der ICE- und ICE-II-Studie wurde der Einfluss von Capecitabin analysiert. Beide Studien haben den Einsatz von Capecitabin bei älteren Mammakarzinompatientinnen gemeinsam. In der ICE-Studie werden zwei Gruppen untersucht: eine, die mit dem Bisphosphonat Ibandronat allein und eine andere, die zusätzlich mit Capecitabin behandelt wurden. Es soll das DFS beider Gruppen nach adjuvanter Therapie untersucht werden. Die Ergebnisse stehen aus und werden auf dem SABCS 2014 vorgetragen [142]. In der multizentrischen ICE-II-Studie wird die adjuvante CT mit Epirubicin und Cyclophosphamid (EC) oder CMF mit einer Behandlung mit Nab-Paclitaxel und Capecitabin (PX) bei älteren, gesunden Brustkrebspatientinnen  $\geq 65$  Jahre und hohem Rezidivrisiko untersucht. Die abschließenden Ergebnisse zur Effektivität liegen noch nicht vor. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die EC-Therapie trotz hämatologischer Nebenwirkungen insgesamt verträglicher ist als die PX-Therapie, die aufgrund der Nebenwirkungen zu einer geringeren Therapietreue bei den Patienten führte (91,6% vs. 71,4%) [143].

Muss et al. stellen fest, dass nur eine intensivere CT zu einer besseren Effektivität und letztendlich zum Überlebensvorteil führen kann. Das ist aufgrund der gesteigerten Toxizität und eingeschränkten Kompensationsfähigkeit älterer Frauen aber nur schwer durchführbar [63, 144].

Es sind weitere Studien nötig, um die Wechselwirkungen von Risikofaktoren und einer adjuvanten CT zu untersuchen [70, 104]. Dazu ist es auch nötig, ältere Patienten über 70 Jahre in die Studien miteinzubeziehen, um eine ausreichende Datengrundlage zu erhalten [4]. Das Alter sollte keine Kontraindikation per se für den Verzicht auf eine CT sein. Eine exakte Anamnese mit Komorbiditäten, das Toxizitätsprofil und ein geriatrisches Assessment, sowie engmaschige Kontrollen während der CT sind obligat, um Komplikationen zu vermeiden [4].

#### 4.5 Systemische Therapie

Bei fortgeschrittener Tumorerkrankung ist eine Kombination aus CT und HT der Standard [83]. Wir haben diese beiden Behandlungsmodalitäten als „systemische Therapie“ zusammengefasst.

Wir konnten einen signifikanten Einfluss auf das OAS zeigen. Die mediane Überlebenszeit bei optimaler systemischer Therapie war gegenüber einer suboptimalen Therapie mehr als verdoppelt. Ein signifikanter Effekt auf das DFS und BCSS konnte nicht nachgewiesen werden.

Obwohl gezeigt werden konnte, dass die einzelnen Therapien bei konformer Anwendung bereits zu einem Überlebensvorteil führen, wird der kombinierte Einsatz empfohlen.

Eine Studie untersuchte Frauen mit einem Alter  $\geq 65$  Jahre und positivem Lymphknotenstatus, die entweder drei Jahre lang mit Tamoxifen oder mit einer Kombination aus Tamoxifen plus einer wöchentlichen Gabe Epirubicin behandelt wurden. Nach einer mittleren Follow-up-Zeit von sechs Jahren konnte gezeigt werden, dass das DFS in der Gruppe mit kombinierter Therapie signifikant verlängert war. Der Vorteil war allerdings gering (3,3%) und das OAS unverändert, verglichen zur Gruppe, die nur eine Monotherapie erhielt [103, 145].

Für den Erfolg einer CT mit oder ohne HT scheint der HR-Status und das Tumorstadium eine wichtige Rolle zu spielen. Giordano et al. zeigten in ihrer Studie, dass das DFS signifikant durch eine CT verbessert wurde, wenn sich die Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium (pN+) befanden und einen negativen HR-Status aufwiesen [87]. Diese Ergebnisse und die Tatsache, dass der HR-Status ein prognostisch entscheidender Faktor ist, werden durch die EBCTCG-Studie von 2005 bestätigt. Es zeigte sich bei älteren HR-sensitiven Brustkrebspatientinnen, dass das DFS durch eine zusätzliche CT signifikant verbessert wurde [92]. Auch in anderen Studien kamen die Autoren zu diesem Schluss. Es konnte gezeigt werden, dass ein Vorteil einer kombinierten Systemtherapie vor allem bei Brustkrebspatienten im fortgeschrittenem Tumorstadium, d.h. größerem Tumor oder auch Lymphknotenbefall und HR-negativem Status, zu erwarten ist [4, 103].

Wildiers et al. empfehlen eine CT zusätzlich zu einer HT in den Fällen, bei denen die HR-Sensitivität vollständig geklärt ist. Die Wahrscheinlichkeit durch die CT ein besseres Ergebnis bei HR-negativen Patienten zu erzielen, ist höher als bei HR-positiven Tumoren [4].

Der positive Einfluss einer Systemtherapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs ist vergleichbar mit einer metastasierten Situation. Hier zeigten sich im Vergleich zu jüngeren Frauen keine Unterschiede beim Ansprechen auf die Therapie, bei der Progression oder Toxizität [146]. Überhaupt scheint die Toxizität ein Schlüsselfaktor bei der Entscheidung für oder gegen eine Systemtherapie zu sein, da bei älteren Patienten aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands und der Nebenerkrankungen von einer erhöhten Komplikationsrate durch die systemische Therapie ausgegangen werden sollte [117, 141].

In einer Untersuchung von Crivellari et al. wurden nodalpositive Patienten mit CMF oder mit CMF plus Tamoxifen behandelt. Dabei zeigte sich eine erhöhte Toxizität bei gleichzeitig verminderter Toleranz und Effektivität hinsichtlich des DFS und OAS für ältere Patienten ( $>65$  Jahre). Es wurden mehr drittgradige Toxizitätskomplikationen wie hämatologische Nebenwirkungen in der älteren Gruppe festgestellt (17% vs. 7%) [138]. Dies wird durch die Studie von de Maio et al. unterstützt, die die CMF-Standardchemotherapie zwischen einer

jüngeren (<65 Jahre) und einer älteren (>65 Jahre) Kohorte untersuchten. Die Toxizität war in der Gruppe der über 65-Jährigen deutlich erhöht. Allerdings wurden alte Patienten ( $\geq 75$  Jahre) von der Studie ausgeschlossen, genauso wie Patienten mit schweren Nebenerkrankungen [93]. Häufig ist eine erhöhte Toxizität ein Grund für das Abbrechen der CT, was in einer Arbeit dargestellt wurde, die die Compliance und Toxizität einer CMF-Therapie untersuchte [147]. Eucker et al. fassen zusammen, dass bei der Entscheidung für eine adjuvante Systemtherapie prognostische Faktoren einbezogen werden müssen [103]. Hier würde sich auch ein geriatrisches Assessment empfehlen, um Risiken durch die Behandlung abschätzen zu können.

Wir konnten in unserer Studie einen signifikant positiven Vorteil beim OAS für Frauen sehen, die eine leitliniengerechte systemische Therapie erhielten. Wegen der Gefahr von Nebenwirkungen ist eine CT bei der Behandlung älterer Brustkrebspatienten kritisch zu überdenken, während die Indikation für eine HT großzügig gestellt werden sollte. Ein geriatrisches Assessment wurde für diese Kohorte nicht durchgeführt.

#### 4.6 Antikörpertherapie

Der Einsatz von Antikörpern empfiehlt sich bei nachgewiesener HER2-Positivität. Dann sollte Trastuzumab in Kombination mit einer CT appliziert werden. Auf die kardiotoxische Wirkung von Trastuzumab ist besonders bei älteren Patienten zu achten [4]. Das Alter ist nicht der wichtigste prognostische Faktor; sehr wohl sind es aber Komorbiditäten. Bei gesunden Patienten fand sich kein Unterschied zu jüngeren Frauen durch eine Trastuzumabtherapie ein Herzversagen zu erleiden [148]. Bei der Behandlung mit Bevacizumab plus CT sollte das Risiko für thromboembolische Ereignisse, Bluthochdruck oder Proteinurie berücksichtigt werden, da diese bei Patienten über 65 Jahre häufiger auftreten. Derzeit besteht jedoch keine Indikation für den Einsatz von Bevacizumab in der adjuvanten Brustkrebstherapie [149].

In dieser Arbeit wiesen nur 75 Patientinnen einen positiven HER2-Status auf. Die Mehrheit wies einen negativen oder unbekannten Rezeptorstatus auf. Es ist zu beachten, dass erst ab 2005/2006 der HER2-Status standardmäßig erhoben wurde und eine adjuvante Trastuzumabtherapie eingeführt wurde.

## 4.7 Aktuelle Entwicklungen und Empfehlungen

Auf der St. Galler Konferenz von 2013 wurden neue Erkenntnisse und Therapieansätze vorgestellt und diskutiert. Einige davon sind auch für die Behandlung älterer Brustkrebspatienten von Bedeutung [150].

In einer Studie von 2010 wurde der Langzeit-Einfluss einer hypofraktionierten Bestrahlung (42,5 Gy über 16 Zyklen in 22 Tagen) gegenüber einer Standardbestrahlung (50 Gy in 25 Zyklen über 35 Tage) untersucht. Es konnte hinsichtlich der 10-Jahres Lokalrezidivrate kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (6,2% vs. 6.7%), sodass eine hypofraktionierte Behandlung auch bei der Behandlung älterer Frauen in Betracht kommen kann [151]. Dieses Ergebnis wird auch durch die Untersuchungen von Haviland et al. unterstützt, die zudem bei hypofraktionierten Bestrahlungsformen weniger Komplikationen sahen [152].

Für die HT konnte gezeigt werden, dass eine zehnjährige Tamoxifentherapie einer fünfjährigen Behandlung überlegen ist. Davies et al. berichten von einer Reduktion des DFS und BCSS, besonders in der zweiten Lebensdekade des Beobachtungszeitraumes bei HR-positiven Frauen. Dieses Therapieregime könnte bei entsprechender Lebenserwartung und unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen von Tamoxifen auch bei älteren Patienten angewandt werden [123].

Die von der EBCTCG vorgestellte Metaanalyse konnte keine Patientengruppe definieren, die keinen Vorteil von einer CT hat. Sie sehen die besten Ergebnisse für eine taxan- und anthracyclinhaltige Therapie. Ein Benefit ist auch bei 55- bis 69-Jährigen zu erwarten, wenn sie eine CT nach fünfjähriger HT erhalten [91]. Es sollte daher eine CT unter den Gesichtspunkten, die in der Diskussion aufgeführt wurden, eingesetzt werden.

Eine Trastuzumabtherapie sollte standardmäßig ein Jahr lang dauern. Zwei Studien dazu zeigen, dass sich aus einer zweijährigen Behandlung kein Vorteil ergibt. Auf der anderen Seite konnte kein Vorteil oder eine Gleichwertigkeit bei einer halbjährlichen Behandlung gesehen werden [153, 154].



## 4.8 Fehlerbetrachtung

Es ergeben sich nicht für alle Berechnungen die erwarteten Werte. So ist die Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Patienten sehr gering ( $n=41$ ). Für eine Verifizierung der Ergebnisse sollte ein größeres Kollektiv untersucht und eine genauere Todesursachenstatistik geführt werden.

Ein weiteres Defizit dieser Arbeit besteht in der ungenauen Angabe des HER2-Status. Da die routinemäßige Untersuchung und die damit verbundene Antikörpertherapie von der Trastuzumab-Zulassung abhing, gibt es viele Fälle mit unklarem Status ( $n=184$ ). Dadurch wären auch mehr Fälle hinsichtlich der leitliniengerechten Behandlung einteilbar gewesen, da der HER2-Status als wichtiger Faktor integriert ist. Ebenso spielt er eine entscheidende Rolle für die Einteilung der St. Gallen Klassifikation. Hierdurch lassen sich fehlende Werte erklären.

Die TNM-Klassifikation für den Nodalstatus hat sich 2005 geändert. Da der Beobachtungszeitraum zwischen 2000 bis 2009 liegt, war ein Teil der Daten noch in der alten TNM-Einteilung kategorisiert.

Die oben genannten Fehler können trotz großer Sorgfalt nicht ausgeschlossen werden.

Abschließend muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine unizentrische Auswertung handelt. Eine multizentrische Analyse könnte abweichende Ergebnisse zeigen.

## 5. Zusammenfassung

Nach Auswertung der Literatur und unserer Ergebnisse kann man sagen, dass älteren Patientinnen die gleichen therapeutischen Optionen zur Behandlung offenstehen sollten wie jüngeren Frauen. Es hat sich gezeigt, dass einzelne Modalitäten das spezifische Überleben verbessern können. Der Einsatz sollte unter Berücksichtigung von Risikofaktoren und Nebenwirkungen, individuellen Wünschen und dem allgemeinen Gesundheitsstatus abgewogen werden. Es sollte dabei möglichst eine schonende Therapie gewählt werden, da ältere Patientinnen anfälliger für Nebenwirkungen sind. Dennoch präsentieren sich ältere Frauen oft in einem guten Gesundheitszustand. Ihnen sollte nicht grundsätzlich aufgrund des Alters eine leitliniengerechte Therapie vorenthalten werden. Ebenso ist festzustellen, dass die Datenlage für ältere Patienten  $\geq 75$  in manchen Bereichen sehr limitiert ist. Das Fehlen von älteren Patientinnen in Studien erschwert es, allgemeingültige Leitlinien zu finden. Für manche adjuvanten Therapien, besonders für die systemische Therapie, sind noch weitere Untersuchungen notwendig. Die Datenlage für die HT und für operative Behandlung ist hingegen gut.

In dieser Arbeit mit 452 Patienten, die allesamt älter als 74 Jahre sind, führte eine hohe Leitlinienetreue bei der adjuvanten Therapie zu einer Verbesserung des OAS. Das DFS wird durch eine leitlinienadhärente Bestrahlung signifikant positiv beeinflusst. Für das BCSS besteht ein Trend bei einer optimalen Systemtherapie.

Ältere Patienten profitieren von einer stadiengerechten, adjuvanten Behandlung. Es ist empfehlenswert, älteren Brustkrebspatientinnen eine RT und eine HT anzubieten, da diese das Überleben verbessern können. Eine CT sollte unter Abwägung von Risiko und Nutzen in Betracht gezogen werden. Die Nebenwirkungen wiegen allerdings deutlich schwerer als bei jüngeren Brustkrebspatientinnen.

## 6. Thesen

- Ältere Brustkrebspatientinnen werden häufig aus klinischen Studien ausgeschlossen und sind daher unterrepräsentiert.
- Mit steigendem Alter werden weniger adjuvante Therapien appliziert.
- Operation und Hormontherapie werden bei über 74-Jährigen breit eingesetzt, während eine Indikation für Strahlen- und Systemtherapie zurückhaltender gestellt wird.
- Neben dem Alter sind Komorbiditäten Hauptursachen für eine suboptimale Behandlung älterer Brustkrebspatienten.
- Das rezidivfreie Überleben wird signifikant durch eine leitliniengerechte Strahlentherapie beeinflusst.
- Das Gesamtüberleben wird signifikant durch eine optimale Behandlung aller Therapiemodalitäten verbessert.
- Die Leitlinienadhärenz nimmt mit steigendem Alter ab und hat einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Sie hat nur einen marginalen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben.
- Wichtige prognostische Parameter sind der Nodalstatus und die Tumorgöße für das rezidivfreie Überleben, sowie der Hormonrezeptorstatus für das krankheitsfreie und -spezifische Überleben.
- In der multivariaten Analyse ist der Nodalstatus für das rezidivfreie Überleben ein prognostischer Parameter. Die Tumorgöße und das Alter behalten im Cox-Modell einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.
- Älteren Brustkrebspatientinnen sollte unter Berücksichtigung des Gesundheitsstatus eine Bestrahlungstherapie und eine Hormontherapie angeboten werden. Unter Abwägung aller Risiken ist auch eine Chemotherapie zu erwägen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), *Krebs in Deutschland 2009/2010: Brustkrebs*, 9. Ausgabe: p. 68-71, Berlin 2013
2. Mustacchi, G., et al., *Breast cancer in elderly women: a different reality? Results from the NORA study*. Ann Oncol, 2007. **18**(6): p. 991-6.
3. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer, 2013. **49**(6): p. 1374-403.
4. Wildiers, H., et al., *Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology*. Lancet Oncol, 2007. **8**(12): p. 1101-15.
5. Dr. Joachim Bertz, D.S.D., Dr. Jörg Haberland, Dr. Klaus Kraywinkel, Dr. Bärbel-Maria Kurth, Dr. Ute Wolf, *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland*, in *Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010*. 2010, Robert Koch Institut: Berlin. p. 183.
6. Hans Geinitz, S.L., Frank Zimmermann, Michael Molls, Thomas Wendt, *Strahlentherapie im Alter: Indikationen, Effektivität und Verträglichkeit*. 2003: Deutsches Ärzteblatt.
7. Sautter-Bihl, M.-L., R. Souchon, and B. Gerber, *Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms bei Patientinnen über 65 Jahre*. Dtsch Ärzteblatt, 2011. **108**: p. 365 - 371.
8. Vitetta, L. and B. Anton, *Lifestyle and nutrition, caloric restriction, mitochondrial health and hormones: scientific interventions for anti-aging*. Clin Interv Aging, 2007. **2**(4): p. 537-43.
9. Kimmick, G.G. and L. Balducci, *Breast cancer and aging. Clinical interactions*. Hematol Oncol Clin North Am, 2000. **14**(1): p. 213-34.
10. Hancke, K., et al., *Mammakarzinom: die ältere Patientin*, M. Denking, C. Kurzeder, and R. Kreienberg, Editors. 2009, Springer Medizin Verlag: Der Gynäkologe.
11. Gerber, B., et al., *Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2003. **79**(2): p. 265-76.
12. Jonsson, F., et al., *Obesity and hormone-dependent tumors: cohort and co-twin control studies based on the Swedish Twin Registry*. Int J Cancer, 2003. **106**(4): p. 594-9.
13. Key, T.J., et al., *Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(16): p. 1218-26.
14. Verkasalo, P.K., et al., *Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom)*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(1): p. 47-59.
15. Favero, A., M. Parpinel, and S. Franceschi, *Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study*. Biomed Pharmacother, 1998. **52**(3): p. 109-15.
16. Holmes, M.D., et al., *Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer*. JAMA, 1999. **281**(10): p. 914-20.
17. Holmes, M.D., et al., *Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk*. Am J Epidemiol, 2004. **159**(8): p. 732-9.
18. Gerber, B., *Einfluss von Umwelt, Ernährung und Lebensstil auf das Brustkrebsrisiko*. 2001, Dtsch Arztebl International. p. 1612-.
19. Zheng, W. and S.A. Lee, *Well-done meat intake, heterocyclic amine exposure, and cancer risk*. Nutr Cancer, 2009. **61**(4): p. 437-46.
20. Zheng, W., et al., *Well-done meat intake and the risk of breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(22): p. 1724-9.
21. Kohlmeier, L., *Biomarkers of fatty acid exposure and breast cancer risk*. Am J Clin Nutr, 1997. **66**(6 Suppl): p. 1548S-1556S.
22. Kinney, A.Y., et al., *Alcohol consumption and breast cancer among black and white women in North Carolina (United States)*. Cancer Causes Control, 2000. **11**(4): p. 345-57.
23. Ferraroni, M., et al., *Alcohol consumption and risk of breast cancer: a multicentre Italian case-control study*. Eur J Cancer, 1998. **34**(9): p. 1403-9.

24. Manjer, J. and L. Janzon, *Covariance of breast cancer incidence with smoking-, oestrogen- and diet-related cancers in pre- and postmenopausal women in Sweden*. Med Hypotheses, 1999. **52**(6): p. 561-8.
25. Reynolds, P., *Smoking and breast cancer*. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2013. **18**(1): p. 15-23.
26. Sagiv, S.K., et al., *Active and passive cigarette smoke and breast cancer survival*. Ann Epidemiol, 2007. **17**(5): p. 385-93.
27. Achat, H., et al., *A prospective study of job strain and risk of breast cancer*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(4): p. 622-8.
28. Wyshak, G. and R.E. Frisch, *Breast cancer among former college athletes compared to non-athletes: a 15-year follow-up*. Br J Cancer, 2000. **82**(3): p. 726-30.
29. Leitzmann, M.F., et al., *Prospective study of physical activity and risk of postmenopausal breast cancer*. Breast Cancer Res, 2008. **10**(5): p. R92.
30. Moore, D.B., et al., *Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer*. Epidemiology, 2000. **11**(3): p. 292-6.
31. Marcus, P.M., et al., *Adolescent reproductive events and subsequent breast cancer risk*. Am J Public Health, 1999. **89**(8): p. 1244-7.
32. Chlebowski, R.T., et al., *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial*. JAMA, 2003. **289**(24): p. 3243-53.
33. Society, N.A.M., *The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society*. Menopause, 2012. **19**(3): p. 257-71.
34. Ortmann, O. et al., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) 2009*, online verfügbar:  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-062\\_S3\\_Hormontherapie\\_in\\_der\\_Peri-\\_und\\_Postmenopause\\_\\_HT\\_\\_lang\\_09-2009\\_12-2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062_S3_Hormontherapie_in_der_Peri-_und_Postmenopause__HT__lang_09-2009_12-2011.pdf) (Zugriff am 24.08.2014), Mammakarzinom: p. 114-121, 09/2009.
35. Tokunaga, M., et al., *Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985*. Radiat Res, 1994. **138**(2): p. 209-23.
36. John, E.M. and J.L. Kelsey, *Radiation and other environmental exposures and breast cancer*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 157-62.
37. John, E.M., et al., *Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and breast cancer risk in a multiethnic population*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(12): p. 1409-19.
38. Jonat, W., A. Strauss, and N. Maass, *Mammakarzinom - Aktuelle Diagnostik und Therapie*. 3. Auflage. 2008, Bremen: Uni-Med Science.
39. Claus, E.B., M. Stowe, and D. Carter, *Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(23): p. 1811-7.
40. Claus, E.B., N. Risch, and W.D. Thompson, *Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study*. Am J Hum Genet, 1991. **48**(2): p. 232-42.
41. Claus, E.B., N.J. Risch, and W.D. Thompson, *Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer*. Am J Epidemiol, 1990. **131**(6): p. 961-72.
42. Wooster, R., et al., *Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2*. Nature, 1995. **378**(6559): p. 789-92.
43. Wooster, R. and B.L. Weber, *Breast and ovarian cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(23): p. 2339-47.
44. King, M.C., et al., *Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2*. Science, 2003. **302**(5645): p. 643-6.
45. Tryggvadóttir, L., et al., *Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(12): p. 929-35.
46. Meindl, A., et al., *Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(19): p. 323-30.

47. Antoniou, A., et al., *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. Am J Hum Genet, 2003. **72**(5): p. 1117-30.
48. Popiel, M., et al., *Mammary carcinoma - current diagnostic methods and symptomatology in imaging studies*. Pol J Radiol, 2012. **77**(4): p. 35-44.
49. Schreer, I. and H.-J. Frischbier, *Breast Cancer Screening Projects: Results*, in *Radiological Diagnosis of Breast Diseases*, M. Friedrich and E. Sickles, Editors. 2000: Springer Berlin Heidelberg. p. 333-346.
50. Lash, T.L., et al., *Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors*. J Clin Oncol, 2007. **25**(21): p. 3001-6.
51. Aapro, M., *Mammography Screening and Treatment of Breast Cancer in the Elderly*. Breast Care (Basel), 2008. **3**(3): p. 177-182.
52. Berg, W.A., et al., *Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk*. JAMA, 2012. **307**(13): p. 1394-404.
53. Sardanelli, F., et al., *Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group*. Eur J Cancer, 2010. **46**(8): p. 1296-316.
54. Meindl, A. and G.C.f.H.B.a.O. Cancer, *Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population*. Int J Cancer, 2002. **97**(4): p. 472-80.
55. Sobin, L.H. and C.C. Compton, *TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer*. Cancer, 2010. **116**(22): p. 5336-9.
56. Bundred, N.J., *Prognostic and predictive factors in breast cancer*. Cancer Treat Rev, 2001. **27**(3): p. 137-42.
57. Berger, M.S., et al., *Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading*. Cancer Res, 1988. **48**(5): p. 1238-43.
58. Romond, E.H., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1673-84.
59. Vielh, P., et al., *Ki67 index and S-phase fraction in human breast carcinomas. Comparison and correlations with prognostic factors*. Am J Clin Pathol, 1990. **94**(6): p. 681-6.
60. Bertucci, F., et al., *Comparison of the prognostic value of genomic grade index, Ki67 expression and mitotic activity index in early node-positive breast cancer patients*. Ann Oncol, 2013. **24**(3): p. 625-32.
61. Goldhirsch, A., et al., *Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007*. Ann Oncol, 2007. **18**(7): p. 1133-44.
62. Goldhirsch, A., et al., *Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009*. Ann Oncol, 2009. **20**(8): p. 1319-29.
63. Albrand, G. and C. Terret, *Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations*. Drugs Aging, 2008. **25**(1): p. 35-45.
64. Extermann, M., *Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting*. Semin Radiat Oncol, 2012. **22**(4): p. 272-6.
65. Extermann, M. and A. Hurria, *Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(14): p. 1824-31.
66. Extermann, M., et al., *Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG)*. Crit Rev Oncol Hematol, 2005. **55**(3): p. 241-52.
67. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.

68. Land, L.H., et al., *Impact of comorbidity on mortality: a cohort study of 62,591 Danish women diagnosed with early breast cancer, 1990-2008*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **131**(3): p. 1013-20.
69. Dehal, A., A. Abbas, and S. Johna, *Comorbidity and outcomes after surgery among women with breast cancer: analysis of nationwide in-patient sample database*. Breast Cancer Res Treat, 2013. **139**(2): p. 469-76.
70. Hancke, K., et al., *Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study*. Ann Oncol, 2010. **21**(4): p. 748-53.
71. Smith, B.D., et al., *Use of postmastectomy radiotherapy in older women*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(1): p. 98-106.
72. Kühn, T., *Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer*. Breast Care (Basel), 2011. **6**(3): p. 185-191.
73. Bouchardy, C., et al., *Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women*. J Clin Oncol, 2003. **21**(19): p. 3580-7.
74. Sandison, A.J., et al., *Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older*. Br J Surg, 1996. **83**(7): p. 994-6.
75. Lavelle, K., et al., *Older women with operable breast cancer are less likely to have surgery*. Br J Surg, 2007. **94**(10): p. 1209-15.
76. Shenkier, T., et al., *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer*. CMAJ, 2004. **170**(6): p. 983-94.
77. Darby, S., et al., *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials*. Lancet, 2011. **378**(9804): p. 1707-16.
78. Clarke, M., et al., *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2087-106.
79. de Bock, G.H., et al., *Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies*. Eur J Cancer, 2006. **42**(3): p. 351-6.
80. Fyles, A.W., et al., *Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer*. N Engl J Med, 2004. **351**(10): p. 963-70.
81. Antonini, N., et al., *Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882*. Radiother Oncol, 2007. **82**(3): p. 265-71.
82. Smith, B.D., et al., *Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(30): p. 4901-7.
83. Diab, S.G., R.M. Elledge, and G.M. Clark, *Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(7): p. 550-6.
84. Crivellari, D., et al., *Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial*. J Clin Oncol, 2008. **26**(12): p. 1972-9.
85. Howell, A., et al., *Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer*. Lancet, 2005. **365**(9453): p. 60-2.
86. Coombes, R.C., et al., *Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **369**(9561): p. 559-70.
87. Giordano, S.H., et al., *Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(18): p. 2750-6.
88. Albain, K.S., et al., *Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9707): p. 2055-63.

89. Berry, D.A., et al., *Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer*. JAMA, 2006. **295**(14): p. 1658-67.
90. Muss, H.B., et al., *Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer*. N Engl J Med, 2009. **360**(20): p. 2055-65.
91. Peto, R., et al., *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials*. Lancet, 2012. **379**(9814): p. 432-44.
92. E.B.C.T.C.G., *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1687-717.
93. De Maio, E., et al., *Compliance and toxicity of adjuvant CMF in elderly breast cancer patients: a single-center experience*. BMC Cancer, 2005. **5**: p. 30.
94. Burandt, E. and G. Sauter, *[HER2 ASCO guidelines. The answer to everything?]*. Pathologe, 2010. **31 Suppl 2**: p. 285-91.
95. Piccart-Gebhart, M.J., et al., *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1659-72.
96. Saini, K.S., et al., *Beyond trastuzumab: new treatment options for HER2-positive breast cancer*. Breast, 2011. **20 Suppl 3**: p. S20-7.
97. Klöcking, S., Kalata, P., *Krebsregister Rostock*, verfügbar unter: <http://www.krebsregister.uni-rostock.de>. (Zugriff am 24.08.2014), Rostock, 2014.
98. Kundt, G., Krentz, H., Glass, Ä., *Epidemiologie und medizinische Biometrie: eine kurzgefasste übersichtliche Einführung mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben*. Vol. 8., überarb. Aufl. 2013, Aachen, Shaker.
99. Zwienen, I., Blettner, M., Gerhard, H., *Überlebenszeitanalyse, Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen* Deutsches Ärzteblatt, 2011. **10**(108): p. 163 -169.
100. Giordano, S.H., et al., *Breast cancer treatment guidelines in older women*. J Clin Oncol, 2005. **23**(4): p. 783-91.
101. Crivellari, D., et al., *Breast cancer in the elderly*. J Clin Oncol, 2007. **25**(14): p. 1882-90.
102. Talarico, L., G. Chen, and R. Pazdur, *Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration*. J Clin Oncol, 2004. **22**(22): p. 4626-31.
103. Eucker, J., et al., *Mammakarzinom bei alten Patientinnen: Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie und Radiotherapie*, Der Onkologe 2007 **13**(9), p. 831, Springer Medizin Verlag 2007.
104. Hurria, A., et al., *Adjuvant treatment recommendations in older women with breast cancer: a survey of oncologists*. Crit Rev Oncol Hematol, 2007. **61**(3): p. 255-60.
105. Elkin, E.B., et al., *Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort*. J Clin Oncol, 2006. **24**(18): p. 2757-64.
106. Audisio, R.A., *The surgical risk of elderly patients with cancer*. Surg Oncol, 2004. **13**(4): p. 169-73.
107. Reimer, T. and B. Gerber, *Quality-of-life considerations in the treatment of early-stage breast cancer in the elderly*. Drugs Aging, 2010. **27**(10): p. 791-800.
108. Rosenkranz, K.M., et al., *Breast cancer in the very elderly: treatment patterns and complications in a tertiary cancer center*. Am J Surg, 2006. **192**(4): p. 541-4.
109. Rapiti, E., et al., *Use of conservative surgery for stage I breast cancer falls dramatically for women aged 80 and older*. J Am Geriatr Soc, 2003. **51**(10): p. 1506-7.
110. Cappellani, A., et al., *Prognostic factors in elderly patients with breast cancer*. BMC Surg, 2013. **13 Suppl 2**: p. S2.
111. Cyran, E.M., L.A. Crane, and L. Palmer, *Physician sex and other factors associated with type of breast cancer surgery in older women*. Arch Surg, 2001. **136**(2): p. 185-91.



112. Vinh-Hung, V. and C. Verschraegen, *Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(2): p. 115-21.
113. Lavelle, K., et al., *Are lower rates of surgery amongst older women with breast cancer in the UK explained by co-morbidity?* Br J Cancer, 2012. **107**(7): p. 1175-80.
114. Lavelle, K., et al., *Is lack of surgery for older breast cancer patients in the UK explained by patient choice or poor health? A prospective cohort study*. Br J Cancer, 2014. **110**(3): p. 573-83.
115. Veronesi, U., et al., *Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial*. Ann Oncol, 2001. **12**(7): p. 997-1003.
116. Vinh-Hung, V., et al., *Post-surgery radiation in early breast cancer: survival analysis of registry data*. Radiother Oncol, 2002. **64**(3): p. 281-90.
117. Ring, A., et al., *The treatment of early breast cancer in women over the age of 70*. Br J Cancer, 2011. **105**(2): p. 189-93.
118. Hughes, K.S., et al., *Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343*. J Clin Oncol, 2013. **31**(19): p. 2382-7.
119. Truong, P.T., et al., *Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer*. Am J Surg, 2006. **191**(6): p. 749-55.
120. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, *Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials*. The Lancet, 2014. Vol. **383**(9935): p.2127-2135
121. Schonberg, M.A., et al., *Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival*. J Clin Oncol, 2010. **28**(12): p. 2038-45.
122. Gajdos, C., et al., *The consequence of undertreating breast cancer in the elderly*. J Am Coll Surg, 2001. **192**(6): p. 698-707.
123. Davies, C., et al., *Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial*. Lancet, 2013. **381**(9869): p. 805-16.
124. Baum, M., et al., *Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses*. Cancer, 2003. **98**(9): p. 1802-10.
125. Cuzick, J., et al., *Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(12): p. 1135-41.
126. Thürlimann, B., et al., *A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(26): p. 2747-57.
127. Demissie, S., R.A. Silliman, and T.L. Lash, *Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women*. J Clin Oncol, 2001. **19**(2): p. 322-8.
128. Jakesz, R., et al., *Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial*. Lancet, 2005. **366**(9484): p. 455-62.
129. Jonat, W., et al., *Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis*. Lancet Oncol, 2006. **7**(12): p. 991-996.
130. Muss, H.B., et al., *Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17*. J Clin Oncol, 2008. **26**(12): p. 1956-1964.

131. Ragaz, J. and A. Coldman, *Survival impact of adjuvant tamoxifen on competing causes of mortality in breast cancer survivors, with analysis of mortality from contralateral breast cancer, cardiovascular events, endometrial cancer, and thromboembolic episodes*. J Clin Oncol, 1998. **16**(6): p. 2018-24.
132. Sheth, H.R., et al., *Aging may be associated with concentrations of tamoxifen and its metabolites in breast cancer patients*. J Womens Health (Larchmt), 2003. **12**(8): p. 799-808.
133. Perez, E.A., *Appraising adjuvant aromatase inhibitor therapy*. Oncologist, 2006. **11**(10): p. 1058-69.
134. Winer, E.P., et al., *American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004*. J Clin Oncol, 2005. **23**(3): p. 619-29.
135. Goldhirsch, A., et al., *Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005*. Ann Oncol, 2005. **16**(10): p. 1569-83.
136. Ibrahim, N.K., et al., *Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: the M.D. Anderson experience, with long-term follow-up*. Ann Oncol, 2000. **11**(12): p. 1597-601.
137. Muss, H.B., *Coming of age: breast cancer in seniors*. Oncologist, 2011. **16** Suppl 1: p. 79-87.
138. Crivellari, D., et al., *Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII*. J Clin Oncol, 2000. **18**(7): p. 1412-22.
139. Kornblith, A.B., et al., *Quality of life of older patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a companion study to cancer and leukemia group B 49907*. J Clin Oncol, 2011. **29**(8): p. 1022-8.
140. Jones, S.E., et al., *Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(34): p. 5381-7.
141. Du, X.L., C. Osborne, and J.S. Goodwin, *Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(24): p. 4636-42.
142. von Minckwitz, G., *The phase III ICE-Study: Adjuvant Ibandronate with or without capecitabine in elderly patients with moderate or high risk early breast cancer*, SABCS 2014, San Antonio, Abstract
143. von Minckwitz, G., et al., *Final results from a randomised phase II study comparing epirubicin plus cyclophosphamide (EC) or CMF versus nab-paclitaxel plus capecitabine (PX) as adjuvant chemotherapy for elderly non-frail breast cancer patients with an increased risk of relapse*, EBCC 9, Glasgow, 2014: Poster Abstract.
144. Muss, H.B., et al., *Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer*. JAMA, 2005. **293**(9): p. 1073-81.
145. Fargeot, P., et al., *Disease-free survival advantage of weekly epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6-year follow-up results of the French adjuvant study group 08 trial*. J Clin Oncol, 2004. **22**(23): p. 4622-30.
146. Christman, K., et al., *Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience [see comment]*. JAMA, 1992. **268**(1): p. 57-62.
147. Ruddy, K.J., et al., *Persistence, adherence, and toxicity with oral CMF in older women with early-stage breast cancer (Adherence Companion Study 60104 for CALGB 49907)*. Ann Oncol, 2012. **23**(12): p. 3075-81.
148. R. Giuliani, *Is age a risk factor of congestive heart failure (CHF) in patients receiving trastuzumab (H)?*, in *Results from two Belgian compassionate use programs in metastatic breast cancer (MBC) patients (pts)*, Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(14): 838
149. Scappaticci, F.A., et al., *Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(16): p. 1232-9.

150. Goldhirsch, A., et al., *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*. Ann Oncol, 2013. **24**(9): p. 2206-23.
151. Whelan, T.J., et al., *Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer*. N Engl J Med, 2010. **362**(6): p. 513-20.
152. Haviland, J.S., et al., *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials*. Lancet Oncol, 2013. **14**(11): p. 1086-94.
153. Pivot, X., et al., *6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(8): p. 741-8.
154. Goldhirsch, A., et al., *2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial*. Lancet, 2013. **382**(9897): p. 1021-8.

## 8. Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Alters- und geschlechtsabhängige Verteilung des Mammakarzinoms pro 100.000 Einwohnern 2009- 2010 in Deutschland
<b>Abbildung 2:</b>	Jährliche Neuerkrankungs- und Sterberate sowie altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate zwischen 1980 bis 2004 für Deutschland
<b>Abbildung 3:</b>	Leitlinien zur Beurteilung der adjuvanten Behandlung, modifiziert nach AGO- und S3-Leitlinien
<b>Abbildung 4:</b>	Beispiel für ein Kaplan-Meier Diagramm
<b>Abbildung 5:</b>	Beispiel für eine Cox-Regressionstabelle
<b>Abbildung 6:</b>	Brustschema mit Lokalisationshäufigkeiten von Brustkrebs
<b>Abbildung 7:</b>	Kaplan-Meier Diagramm des ER-Status und des DFS
<b>Abbildung 8:</b>	Kaplan-Meier Diagramm des PR-Status und des DFS
<b>Abbildung 9:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der Tumorgroße und des DFS
<b>Abbildung 10:</b>	Kaplan-Meier Diagramm des Nodalstatus und des DFS
<b>Abbildung 11:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der Nodalstadien und des DFS
<b>Abbildung 12:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der leitliniengerechten Systemtherapie und des DFS
<b>Abbildung 13:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der leitliniengerechten Bestrahlungstherapie und des DFS
<b>Abbildung 14:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der Leitlinienadhärenz und des DFS
<b>Abbildung 15:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der Altersgruppen und des OAS
<b>Abbildung 16:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der Tumorgroße und des OAS
<b>Abbildung 17:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der Nodalstadien und des OAS
<b>Abbildung 18:</b>	Kaplan-Meier Diagramm des Gradings und des OAS
<b>Abbildung 19:</b>	Kaplan-Meier Diagramm des Operationsstatus und des OAS
<b>Abbildung 20:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der leitliniengerechten Systemtherapie und des OAS
<b>Abbildung 21:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der Leitlinienadhärenz und des OAS
<b>Abbildung 22:</b>	Kaplan-Meier Diagramm des Östrogenrezeptorstatus und des BCSS
<b>Abbildung 23:</b>	Kaplan-Meier Diagramm des HER2-Status und des BCSS

<b>Abbildung 24:</b>	Kaplan-Meier Diagramm des Nodalstatus und des BCSS
<b>Abbildung 25:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der leitliniengerechten Hormontherapie und des BCSS
<b>Abbildung 26:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der leitliniengerechten Systemtherapie und des BCSS
<b>Abbildung 27:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der leitliniengerechten Bestrahlungstherapie und des BCSS
<b>Abbildung 28:</b>	Kaplan-Meier Diagramm der Leitlinienadhärenz und des BCSS

## 8.2 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	St. Gallen Klassifikation 2007
<b>Tabelle 2:</b>	Therapieempfehlungen für die systemische Therapie adaptiert an die St. Gallen Klassifikation
<b>Tabelle 3:</b>	Häufigkeitsverteilungen allgemeiner Parameter
<b>Tabelle 4:</b>	Kreuztabelle Rezeptorstatus
<b>Tabelle 5:</b>	Häufigkeitsverteilungen der histopathologischen Parameter
<b>Tabelle 6:</b>	Adjuvante Therapiemodalitäten und Leitlinienadhärenz
<b>Tabelle 7:</b>	Altersabhängige Häufigkeiten der Strahlentherapie
<b>Tabelle 8:</b>	Altersabhängige Häufigkeiten der leitlinienadhärenten Strahlentherapie
<b>Tabelle 9:</b>	Altersabhängige Leitlinienadhärenz
<b>Tabelle 10:</b>	Häufigkeitsverteilungen der Nebenerkrankungen
<b>Tabelle 11:</b>	Log-Rank-Test für die Tumorgroße (DFS), paarweise ausgewertet
<b>Tabelle 12:</b>	Log-Rank-Test für das Grading (DFS), paarweise ausgewertet
<b>Tabelle 13:</b>	Log-Rank-Test für die Tumorgroße (OAS), paarweise ausgewertet
<b>Tabelle 14:</b>	Log-Rank-Test für den Nodalstatus (OAS), paarweise ausgewertet
<b>Tabelle 15:</b>	Log-Rank-Test für das Grading (OAS), paarweise ausgewertet
<b>Tabelle 16:</b>	Log-Rank-Test für den Nodalstatus in Stadien (BCSS), paarweise ausgewertet
<b>Tabelle 17:</b>	Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben
<b>Tabelle 18:</b>	Cox-Regression für das Gesamtüberleben
<b>Tabelle 19:</b>	Cox-Regression für das krankheitsspezifische Überleben

### 8.3 Publikationen der Arbeit

Daten dieser Arbeit wurden publiziert:

**Deutscher Krebs Kongress (DKK)**, Februar 2014 in Berlin als Posterbeitrag

Kongress der **Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (NGGG)**,  
Mai 2014 in Rostock als Posterbeitrag

Kongress der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**,  
Oktober 2014 in München als Posterbeitrag

#### 8.4 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Weder diese noch eine andere Dissertation habe ich bisher an einer anderen wissenschaftlichen Fakultät vorgelegt.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ich bestätige, dass mir die Promotionsordnung der Universität Rostock bekannt ist.

Rostock, den 06. Juni 2015

Johannes Bonacker

## 8.5 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Dr. med. T. Reimer für die Vergabe des Themas, die Betreuung und Unterstützung bei der Promotionsarbeit.

Frau Dr. med. H. Zettl und Frau Klöcking vom Krebsregister Rostock gilt mein Dank für die Bereitstellung und die Hilfestellung bei der Organisation der Daten.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Kundt und Frau Helga Krentz für die Hilfe mit dem Umgang des SPSS-Programmes bedanken.

Ich danke meiner Familie, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg in allen Dingen begleitet und unterstützt hat.

Ich danke Henrike Rohrmann für die liebevolle Unterstützung und die Mühe bei der Korrektur der Arbeit.